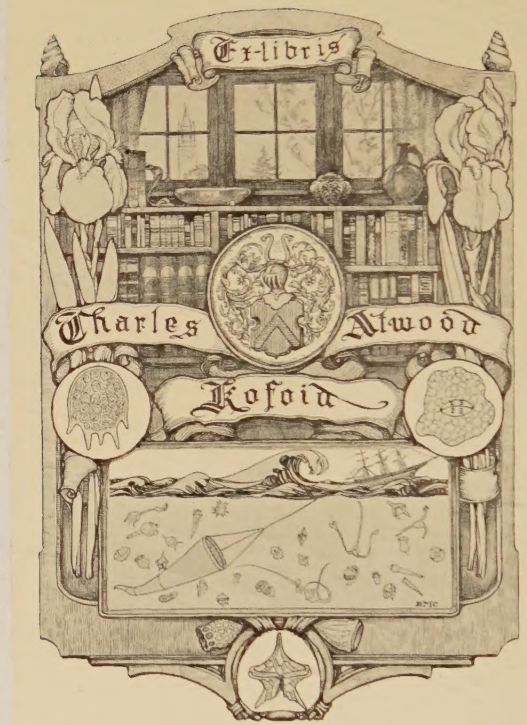
H. RINKES.

OVER

UREUMAFSCHEIDING BIJ LEVERHYPERTROPHIE.


Ex-libris
Charles Atwood
Lofoid

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA

OVER UREUMAFSCHEIDING BIJ LEVERHYPERTROPHIE.

THESIS LEIDEN

OVER

UREUMAFSCHEIDING BIJ LEVERHYPERTROPHIE.

PROEFSCHRIFT,

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN

DOCTOR IN DE GENEESKUNDE

AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE LEIDEN,

OP GEZAG VAN DEN RECTOR MAGNIFICUS

Dr. H. G. VAN DE SANDE BAKHUYZEN,

HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER WIS- EN NATUURKUNDE,

VOOR DE FACULTEIT TE VERDEDIGEN

op Donderdag den 18den November 1886, des namiddags te 3 uren,

DOOR

HILBRAND RINKES,

GEBOREN TE JOURE,

ARTS TE HEERENVEEN.

ARNHEM,
J. RINKES JR.
1886.

Gedrukt bij G. J. Thieme, te Arnhem.

Aan mijnen Vader

en aan de nagedachtenis mijner Moeder.

Bij mijne promotie is het mij een aangename plicht, U, Professoren der Medische Faculteit, mijnen dank te betuigen voor het van U genoten onderwijs.

Bovenal echter U, Professor ROSENSTEIN, hooggeachte Promotor, mijne innige erkentelijkheid, zoowel voor het gewichtig aandeel, dat gij tot mijne vorming hebt bijgedragen, toen ik als assistent onder Uwe leiding werkzaam was, als voor de hartelijke zorg, mij aan mijn ziekbed betoond.

INLEIDING.

Het groote orgaan, dat het geheele rechter hypochondrium aanvult, heeft door alle eeuwen heen in hooge mate de aandacht van de beoefenaren der medische wetenschap tot zich getrokken. De bespiegelende pathologie der ouden omgaf de lever met een geheimzinnigen nimbus. Niet alleen was zij het bloed bereidend orgaan bij uitnemendheid, de oorsprong van alle aderen, ook op het karakter en verstand was zij van den grootsten invloed.

Langzamerhand begon de lever zijne reputatie te verliezen, zoodat de reactie, die op de oude uitspraken van GALENUS volgde, zelfs zoo ver ging, haar alleen een plaats als cosmeticum in 't menschelijk lichaam te gunnen.

Nu in onze critische eeuw de empirische methode in alle natuurwetenschappen meer en meer ingang vond, moest men bekennen, dat men bitter weinig

van de leverfunctie wist. Dit eene feit was bekend, dat de lever gal afscheidde. Het experiment moest de zaak verder brengen. Men vond nu dat de gal als zoodanig niet in het bloed voorhanden was, maar in de lever werd gevormd, dat zij dus niet, zooals men vroeger meende een excretie, maar een secretieproduct der lever was. De histologische kennis, die men omtrent het orgaan verwierf, kwam hiermeê volkomen overeen. Men leerde de lever opvatten als een klier; alle factoren, noodig voor dat begrip, waren aanwezig: de kliercel, het capillairvat ter eene, het secreet afvoerend vat ter andere zijde.

Het is gemakkelijk te begrijpen, dat de experimenten om tot de kennis der stofwisseling in de lever te komen, zeer moeielijk te nemen zijn, dat men op allerlei gewichtige bezwaren stuit, en bij elk gevonden resultaat zeer voorzichtig moet zijn om geene voorbarige conclusiën te maken, daar toevallige omstandigheden dikwijls van grooten invloed kunnen wezen.

Wat de proeven op het levende dier betreft, kan men aannemen, dat, hoe minder ingrijpend de kunstbewerking is, hoe meer vertrouwen de resultaten verdienen. Niet alleen, dat directe beleediging van een teer en uiterst bloedrijk orgaan als de lever of van de omliggende gedeelten van grooten invloed moet zijn, ook de gestoorde zenuwfunctie kan bij alle proeven omtrent stofwisseling een grooten invloed uitoefenen.

't Spreekt dus van zelf, dat het onderzoek omtrent

de gal en hare werking het gemakkelijkst is uit te voeren, daar men het afscheidend orgaan geheel intact kan laten.

Veel moeielijker is het onderzoek van het aan de lever toegevoerde en van daar afgevoerde bloed. Eerstens moet men in een bij het levend dier niet gemakkelijk toegankelijk deel, belangrijke laesies aan groote en onder sterken zenuwinvloed staande vaten te weeg brengen. Buitendien kunnen de vergelijkende proeven van af- en aangevoerd bloed slechts kleine verschillen leveren, daar men bloed moet nemen, dat op het oogenblik der proefneming slechts eenmaal de lever doorstroomd heeft. Nu maakt juist het gecompliceerde onderzoek der stofwisselingsproducten het noodzakelijk, dat men voor de waarnemingsfouten ruime grenzen dient te stellen. De geschiedenis aangaande de physiologie van de lever van de laatste dertig jaar, levert van het bovenstaande het bewijs.

In 1853 berichtte Claude Bernard 1) eene nieuwe eigenschap van de lever ontdekt te hebben.

Het leverweefsel zou namelijk uit een daarin aanwezige stof, het glycogeen of dierlijk amylum, glucose bereiden en aan den afvoerenden bloedstroom afstaan.

Aanvankelijk scheen Bernard's meening onomstootelijk. Immers het arteriecle bloed van het levende en het bloed uit de vena cava inf. en het rechter-

1) Claude Bernard, Nouvelle function du foie. Paris 1853.

hart van het pas gedoode dier toonden een aanzienlijk verschil in glucose gehalte.

Spoedig kwamen er bedenkingen.

Pavy 1) vond in 1862, dat wanneer hij voorzichtig met een catheter van uit de vena jugularis (bij een hond) in het rechterhart doordrong en van daar bloed opzoog, slechts een uiterst klein gehalte aan cuprizouten reduceerende stof in het bloed aanwezig was. Deze hoeveelheid was niets grooter dan die in het bloed, uit de carotis of uit de vena porta getrokken. Rustige ligging van het proefdier was echter noodig; zoodra de hond tegenstreefde, werd vooral in het arterieele bloed het reduceerend vermogen grooter.

De argwaan rees spoedig, dat de vroegere bepalingen onzuiver waren, door eene postmortale fermentatieve werking in het bloed. Het bleek nu tevens waar te zijn, dat het glucose gehalte van het leverweefsel eerst na den dood uit het glycogeen ontstond. Hoe spoediger men het aan het levende dier ontnomen leverweefsel, na vlugge verkleining, door behandeling met kookend water of door bevriezing buiten de fermentwerking bracht, hoe geringer het suikergehalte gevonden werd.

Bernard's en Pavy's proeven zijn later dikwijls herhaald en altijd leerden de steeds nauwkeuriger en scherpzinniger ingerichte proefnemingen hetzelfde.

1) Researchon the nature and treat. of diabet. London 1862.

Eulenburg 1), die in tegenstelling met andere onderzoekers, Mc. Donnell, Meissner, Ritter, (deze sneden het leverweefsel in stukken) het weeke afgescheurde leverweefsel dadelijk in een schaal met geconcentreerden alcohol door middel van glasscherven fijn wreef en nauwkeurige suikerreacties gebruikte, vond geen glucose meer.

Tscherinoff 2) meende zelfs, dat het bloed der vena porta rijker aan suiker is, dan het uit de lever afgevoerde en schreef daarom aan dit orgaan eene glycophthirische werking toe, als zou de suiker uit het bloed als dierlijk amylum (glycophthirium) worden vastgelegd. Of deze gevonden verschillen echter van dien aard zijn, dat zij voor een dergelijke theorie mogen gebruikt worden, vereischt stellig nadere toelichting. In den laatsten tijd verdedigt Seegen 3) weder de meening, dat de lever intra vitam eene zekere hoeveelheid suiker afscheidt.

Het veneuse leverbloed was buitendien nog voorwerp van algemeene belangstelling door de onderzoekingen van Lehmann. Deze meende n.l. gevonden te hebben, dat er geen fibrine in het veneuse leverbloed was aan te toonen. Ook hij echter experimenteerde met post mortem onttrokken bloed, zoodat

---

1) Berl. klin Wochenschrift. 1867. No. 41.

2) Centralbl. f. d. medic. Wiss. 1867. No. 5.

3) Pflüger's Archiv. Band XXXIV.

later bleek, dat bij nauwkeuriger contrôle de resultaten geheel andere waren.

Flügge's 1) onderzoekingen betreffende de anorganische bestanddeelen van het leverbloed vielen eveneens negatief uit.

De grootsche verwachtingen, na Bernard's onderzoekingen gekoesterd, waren dus geheel teleurgesteld. Alleen was de methode van experimenteeren zuiverder geworden. Men zag in, dat men zeer vele bijzonderheden in 't oog moest houden, zouden er geene invloeden geboren worden, die in een normaalorganisme niet bestaan. Ook werd men in de meening bevestigd, dat er in de groote klier hoewel nog onbekende toch zeer intensieve chemische werkingen moesten plaats hebben.

Het dadelijk intreden van de sterke diastatische gisting na den dood, terwijl de andere weefsels, het bloed uitgezonderd, nog weinig veranderingen vertoonden, het rijke plasmagehalte tegenover de geringe hoeveelheid bindweefsel, de alleen in de lever voorkomende herhaalde capillaire omloop wezen er op, dat, mocht de lever voor de koolhydraten niets anders zijn als een tijdelijke bergplaats, zij misschien een hoofdplaats van verwerking voor de stikstofhoudende bloedelementen kon blijken.

---

1) Zeitschr. für biologie Bnd. XIII.

DE VORMING VAN HET UREUM IN HET DIERLIJK ORGANISME.

In 1828 deed Wöhler zijne belangrijke ontdekking van de ureumsynthese. Hij liet cyaanzuurdamp $C \equiv {}^{N}_{O.H}$ en droog ammoniakgas onder bepaalde omstandigheden bij elkander komen. Door additie ontstond een in water oplosbaar zout, het cyaanzure ammoniak $C \equiv {}^{N}_{O.\,NH_4}$, welke oplossing bij verdamping door intramoleculaire verschuiving het ureum $C{=}O{<}^{NH_2}_{NH_2}$ opleverde.

Dat lichaam, dat toen reeds zeer de aandacht trok, als het voornaamste in de urine voorkomende stikstofhoudend bestanddeel, is naderhand het onderwerp geweest van talrijke onderzoekingen.

Niets is natuurlijker. Het ureum toch is verreweg het eenvoudigste en belangrijkste Nhoudende eindproduct der stofwisseling, belangrijker dan de in verhouding kleine hoeveelheid ammoniak die met de urine wordt verwijderd en het weinigje gasvormige stikstof, dat de mensch volgens Seegen en Nowack afscheidt 1).

Volgens Leo 2) zijn Seegen en Nowack's cijfers nog veel te hoog en is de gevonden stikstof geen stofwisselingsproduct, maar door diffusie afgescheiden.

Het in de faeces voorkomende nitrogenium heeft, afgezien van de kleine hoeveelheden Nhoudende aromatische verbindingen indol en skatol en de uitgescheiden galzuren, niet aan de stofwisseling deelgenomen. De buiten het ureum in de pis voorkomende stikstofverbindingen staan, zoo als later zal blijken, met het ureum in nauw verband.

De kennis van het ureum is dus met recht noodzakelijk voor de leer der stofwisseling. Voornamelijk waren het de vragen, *hoe* het ureum in het dierlijk organisme uit samengestelde stikstofverbindingen ontstond en *waar* het zich vormde, waarmede men zich bezig hield.

Wij zullen eerst in het kort nagaan in hoeverre de quaestie omtrent de wijze van ureumproductie is opgelost, om daarna het resultaat van de onderzoe-

1) Pflüger's Archiv. Bnd. XIX.
2) Pflüger's Archiv. Bnd. XXVI.

kingen omtrent de plaats van ureumvorming te bespreken.

Vele pogingen zijn aangewend, om door het nabootsen van de hoofdreacties, die in het dierlijk lichaam plaats hebben, voornamelijk door oxydatie kunstmatig uit eiwit ureum te verkrijgen. Béchamp 1) en later Ritter 2) meenden er in geslaagd te zijn. De latere onderzoekingen van F. Lossen 3) brachten de zaak geheel tot klaarheid. Niet het ureum, maar eene daarmede in vele opzichten overeenkomende stof, het guanidin $C{=}\overset{NH_2}{\underset{NH_2}{NH}}$ vormt zich, wanneer men eiwit door sterke oxydatiemiddelen dwingt zich te splitsen. Buitendien kan men uit eiwit carbaminzure ammoniak $C{=}\overset{NH_2}{\underset{O\,NH_4}{O}}$ verkrijgen, eene stof, die ook synthetisch ontstaat door CO_2 en H_3N samen te brengen. Dit lichaam vormt bij verhitting tot 130° ureum onder afgifte van water.

---

1) Comtes rendus 70 en 73.

2) Comtes rendus 73.

3) Annal. d. Chemie. Bnd. 201.

Hieruit blijkt de nauwe samenhang tusschen eiwitsplitsing en ureumvorming, zoodat de vraag, uit welke lichamen ureum oorspronkelijk ontstaat, niet meer twijfelachtig is.

Tusschen de samenstelling van het eiwitmolecule eenerzijds en dat van het ureum anderzijds, is echter een groot onderscheid en hieruit volgt van zelf een tweede vraag: Heeft de splitsing van het eiwitmolecule zoodanig plaats, dat zich daaruit onmiddelijk ureum vormt, of zijn er verschillende trappen van eiwitverval in het spel, zoodat het ureum eindelijk uit de daarbij gevormde tusschenproducten ontstaat?

Kunstmatig worden bij ontleding van albumen de volgende lichamen gevormd: 1)

1°. CO_2 en H_3N in de verhouding waarin zij als splitsingproducten van ureum optreden, H_2O en eenige eenvoudige C, O, H en N bevattende verbindingen, reeds boven genoemd.

2°. Azijnzuur, oxalzuur, SO_2.

3°. Vier reeksen van amidozuren (lichamen die het karakter van zuren vertoonen en de groep NH_2 bevatten.)

a. amidozuren van de vetzuurreeks: glycocoll, vooral leucine.

b. tweebasische amidozuren, b. v. asparaginezuur.

1) Franchimont, Leiddr. bij de studie der koolst. en hare verbindingen

c. amidozuren, die zich met hallogenen kunnen addeeren.

d. amidozuren met een aromatische rest, (phenylamidozuren) bv. tyrosine.

Over de vraag echter, hoe zich in het lichaam de zaken verhouden, loopen de opinies uiteen, en geen wonder. Hoewel de analytische chemie in de laatste jaren, door nauwkeurig de splitsingsproducten van vele zoo zuiver mogelijk bereide eiwitderivaten na te gaan, veel heeft opgehelderd, wat vroeger duister was, blijft er nog een ruim veld voor bespiegeling over.

De voornaamste meeningen zullen wij memoreeren.

Schultzen en Nencki 1) meenen, dat het eiwit in het lichaam eerst in amidozuren overgaat en deze het ureum als splitsingsproduct leveren.

Als zoodanig kan men door inwerking van sterke zuren, alcalien en oververhit water uit het eiwit bereiden:

Amidocapronzuur (leucin).

Amidobarnsteenzuur (asparaginezuur).

Oxyphenylamidopropionzuur (tyrosin).

Lijm leverde buitendien het amidoazijnzuur (glycocoll), de eenvoudigste term dezer reeks.

Veel gewicht krijgt deze meening door de ontdekking van Kühne 2). Deze toonde aan, dat het ferment uit de pancreasklier, het trypsin, met eiwit samenge-

1) Zeitschr. für biologie. Bnd. 8.

2) Virch. Archiv. Bnd. 39.

bracht, daaruit behalve peptonen, leucin en tyrosin afscheidde. Later werd op deze wijze ook asparaginezuur als normaal stofwisselingsproduct gevonden.

Uit lijm kreeg Nencki door trypsinwerking veel glycocoll. Nu diende nog aangetoond, dat de amidozuren in 't lichaam in ureum overgaan. Dit bewezen Schultzen en Nencki voor zooverre leucine en glycocoll betreft. Zij gebruikten echter ter quantitatieve bepaling van het ureum de methode van Bunsen. Hiermede wordt niet alleen ureum bepaald. Er kunnen namelijk bij deze proeven in het lichaam ureïdo of uramidozuren ontstaan, amidozuren waarin de rest $C \begin{matrix} = O \\ \diagdown NH \end{matrix} \diagup NH^2$ van het ureum aanwezig is. Deze rest nu wordt ook bij gemelde methode als ammonium carbonaat afgescheiden.

Later is echter door verbeterde proeven van Salkowski 1) dezen twijfel weggenomen.

De wijze, waarop men zich het overgaan van de amidozuren in ureum kan voorstellen is deze: het zuur splitst zich onder invloed van zuurstof in koolzuur en het ammoniakzout van het in dezelfde reeks lager gelegen zuur. Dit zout ontleedt zich door oxydatie in de zuurstof verbindingen van koolstof en waterstof + ammoniumcarbonaat, dat op zijn beurt in ureum overgaat.

1) Zeitschr. f. phys. chemie Bnd IV.

SCHMIEDEBERG's anhydridtheorie:

Ureum zou uit koolzure ammonia ontstaan onder afgifte van water. Deze theorie steunt op de volgende feiten: 1°. dat eiwit bij rotting en bij inwerking van sterke alkalien veel $(NH_4)_2\ CO_3$ levert.

2°. dat koolzure ammonia in het lichaam gebracht, gemakkelijk in ureum overgaat.

E. SALKOWSKI 1) had reeds voor planteneters (het konijn) aangetoond, dat chloorammonium per os ingebracht als ureum in de urine verscheen, terwijl er geen sprake van vermeerderde eiwitomzetting kon zijn, daar de zwavelafscheiding niet was toegenomen. Het toedienen van chloorammonium aan carnivoren, zooals VON KNIERIEM 2) en FEDER 3) het deden, had twijfelachtige resultaten geleverd. FEDER vond wel een toename in de ureumafscheiding; het ammoniakgehalte van de urine was echter ook sterk toegenomen. De bepaling van het zwavelzuurgehalte was weggelaten, zoodat volstrekt niet kan beoordeeld worden, in hoeverre ontleding van lichaamseiwit hier in het spel was.

SCHMIEDEBERG 4) en WALTER 5) maakten nu opmerkzaam op de verhouding van de ammoniak in het

---

1) Zeitschr. f. phys. chemie Bnd. I.
2) Zeitschr. für biologie Bnd X.
3) Zeitschr. für biologie Bnd XIII.
4) Archiv für exper. path und pharmac. Bnd VIII.
5) Ibid. Bnd VII.

lichaam der carnivoren. Deze base heeft twee doeleinden: 1°. om tot de vorming van ureum te dienen en 2°. om de aan het lichaam toegevoegde zuren, die in het voedsel der planteneters in veel geringere hoeveelheid aanwezig zijn, te neutraliseeren.

Wanneer men nu aan een carnivoor een ammoniakzout toedient, dat voornamelijk van zure chemische natuur is, dus bv. chloorammonium, dan zal het lichaam een deel van de ammoniak, dat anders voor de ureumproductie dienst zou doen, moeten afstaan om de zure werking van het chloorammonium op te heffen.

De latere onderzoekingen hebben dan ook geleerd, dat v. Knieriem en Feder dit over 't hoofd hebben gezien.

Hallervorden 1) nl. experimenteerde bij honden met ammonium carbonaat, dat van alcalischen aard is en vond dat, ceteris paribus, niet het ammoniakgehalte der urine toenam, maar wel het ureumgehalte.

Coranda 2) wijzigde deze proeven en paste ze ook op den mensch toe.

Hij gaf honden achtereenvolgens gemengd dieet, vleeschdieet en uitsluitend plantenvoedsel.

Bij vleeschdieet vermeerderde het ammoniakgehalte der urine sterk, bij plantenvoedsel nam het belangrijk af. Wanneer men voor de gemiddelde ammoniak-

1) Arch. für exp. path. und pharm. Bnd X.
2) Arch für exp. path. und pharm Bnd XII.

uitscheiding bij plantaardige voeding het cijfer 1 aanneemt, wordt het gehalte van H_3N bij gemengd dieet door 1.55, bij vleeschvoeding door 2.4 uitgedrukt.

Hij toonde verder aan, dat de mensch onder voornoemde omstandigheden gebracht, zich geheel gedraagt als carnivoor. Bij een jongmensch dat hij opeenvolgend plantenvoedsel, vleeschkost en gemengde spijs gaf, kreeg hij dezelfde resultaten als bij den hond. De getallen, die de evenredige hoeveelheden per urinam, uitgescheiden ammoniak uitdrukken, in dezelfde volgorde als boven, zijn 1, 1.6, 2.27.

(Om ook bij den mensch den invloed van zuren op de H_3N afscheiding na te gaan, gebruikte Hallervorden, na eerst bij een bepaald dieet het dagelijksch ammoniakgehalte zijner urine bepaald te hebben, twee dagen aaneen 2,80 G. zoutzuur. De ammoniakafscheiding steeg aanmerkelijk en bleef 5 dagen lang boven de norm; de meerdere productie was bijna aequivalent aan de hoeveelheid genomen zuur.)

Er restte Coranda nog aan te toonen, dat ook bij den mensch ammoniak in ureum overgaat. Daartoe bepaalde hij op 21 achtereenvolgende dagen nauwkeurig het ureum en ammoniakgehalte zijner urine bij hetzelfde diëet. In dien tijd nam hij viermaal, telkens op twee achtereenvolgende dagen en met een tusschenruimte van 5 dagen tusschen de 2e en 3e gift een dose citras ammoniae, het meest basische zout.

De genomen hoeveelheden waren 2,2, 4,8, 4,6 en 9,8 G. groot.

De uitkomst was, dat het ammoniakgehalte der urine niet merkbaar veranderde, maar dat de ureumproductie aanzienlijk toenam.

Bijna alle H_3N werd als ureum teruggevonden. Bij de laatste proef was slechts 9,9% van het verbruikte citras ammoniae, niet als ureum aan te toonen.

Uit deze experimenten blijkt dus duidelijk, dat ammoniak verbindingen in 't lichaam ureum kunnen vormen.

Buiten de boven opgenoemde theoriën heeft E. Salkowski 1) nog de mogelijkheid geopperd, dat het ureum zich zou kunnen vormen uit cyaanzuur. 1 Molecuul $C\begin{matrix}\diagup NH_2\\ =O\\ \diagdown NH_2\end{matrix}$ zou zich vormen uit twee moleculen

$C\equiv\begin{matrix}N\\ \diagdown O.H\end{matrix}$ onder opname van H_2O en afgifte van CO_2. Ook zou cyanzuur zich met H_3N direct tot ureum kunnen verbinden.

Hij kwam op dit denkbeeld, door dat het cyaanzuur zich zeer gemakkelijk met de amidozuren verbindt tot ureïdozuren. Bij splitsing nu zou bovengenoemde reactie ontstaan.

Welke van al deze meeningen de juiste is, laat zich niet met zekerheid zeggen. Zij staan m. i. ook volstrekt niet lijnrecht tegenover elkaar, maar vullen veel eerder elkander aan. Schultzen en Nencki's theorie

1) Zeitschr. f. phys. chemie. Bnd. I.

sluit b. v. het optreden van ammoniakzouten bij splitsing der amidozuren volstrekt niet uit.

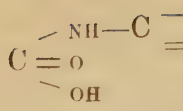
Men doet dus het beste aan te nemen, dat het eiwitmolecule bij zijne splitsing in het dierlijk organisme als stikstofhoudende restes in de eerste linie amidozuren levert, die op hunne beurt òf direct in ureum overgaan òf zulks doen, na eerst in ammoniakzouten (volgens Schmiedeberg koolzure ammoniak) te zijn omgezet.

Het voornaamste Nhoudend lichaam uit de urine, naast het ureum en de ammonia is het acidum uricum. Een enkel woord over zijne betrekking tot de pisstof.

Hoewel de scheikundige samenstelling van genoemd zuur nog niet volkomen bekend is, heeft men zorgvuldig de oxydatieproducten nagegaan en is tot de conclusie gekomen, dat het acidum uricum is eene ureïdoverbinding, een zuur waarin een reste van het ureum voorkomt.

Onder invloed van loodwaterstof toch scheidt het zich in Glycocoll, koolzuur en ammoniak.

Door oxydatie met HNO_3 levert het ureum en alloxaan (mesoxalyl-ureum) $C{=}\begin{matrix}NH\text{—}CO\\ O\\ NH\text{—}CO\end{matrix}{>}CO$, welke stof zich onder verdere zuurstofopname tot oxalyl-ureum (parabaanzuur) $C{=}\begin{matrix}NH\text{—}CO\\ O\\ NH\text{—}CO\end{matrix}$ vervormt. Neemt dit water op dan ontstaat het oxaluurzuur,



, dat gemakkelijk in oxalzuur en ureum uiteenvalt. Het acidum uricum is dus hoogst waarschijnlijk een gesubstitueerd ureum.

Een andere vraag is, of het acidum uricum in het lichaam der zoogdieren in ureum overgaat en wij het dus met de vroeger besproken amidozuren als voortrap tot de pisstofvorming mogen beschouwen. Na de proeven van NEUBAUER 1) en ZABELIN 2) is daaraan geen twijfel meer.

Buitendien heeft men bovengenoemde splitsingsproducten, oxaluurzuur, oxalzuur en ook een andere van acidum uricum afgeleide (en ook met behulp van ureum op te bouwen) stof, het allantoïne, in de normale urine aangetoond.

In vele organen van het menschelijk en dierlijk lichaam is, na zorgvuldige verwijdering van het bloed, ureum gevonden, gewoonlijk echter in kleine hoeveelheden: zoo in de milt, de longen, de hersenen, de nieren. Het ureumgehalte van de lever is langen tijd een twistpunt geweest, waarover straks.

In het normale bloed van vele zoogdieren en van

---

1) Annal. der Chem. und Pharm. Bnd. 99.

2) Annal. der Chem. und Pharm. Suppl. II. Bl. 326.

den mensch is ureum voorhanden; de opgaven omtrent de hoeveelheden varieeren van 0,009°/° tot 0,035 °/₀, het laatste bij met vleesch gevoede honden.

De vraag waar het ureum zich in het lichaam zou vormen, hield reeds in 1821 Prévost en Dumas bezig. Na nephrotomie namen zij een belangrijk pisstofgehalte van het bloed waar en concludeerden daaruit, dat de nieren geen deel aan de ureumvorming zouden hebben. Dit orgaan zou dus niets als het excretieorgaan voor het ureum zijn. De latere proeven (Marchand, Voit, Meissner) toonden gelijke resultaten, totdat Oppler 1) en Zaleski 2) vonden, dat bij dubbelzijdige ureteren-onderbinding het ureumgehalte van het bloed hooger was, dan na nierextirpatie. Zij besloten hieruit wel eenigszins voorbarig, dat de nieren een bepaald aandeel aan de ureumvorming hadden. Men dient dergelijke resultaten altijd met veel reserve op te vatten. Het operatief insult is bij ureter-onderbinding maar vooral bij nierextirpatie zeer belangrijk, terwijl bij een aldus beleedigd dier buitendien een buitengewoon groote stoornis in de normale stofwisseling wordt teweeg gebracht. De proeven van Rosenstein, die slechts één nier wegnam, toonden dan ook, dat het aandeel, dat de nieren aan de ureumproductie hebben van ondergeschikten aard is; de hoeveelheid uitgescheiden ureum werd n.l. niet belangrijk verminderd gevonden.

---

1) Zeitschr. f. rationn Med. 3 Reihe Bnd 26 en 31.

2) Virchow's Archiv Bnd 21.

Meissner 1) was het, die voor het eerst met eenigen grond de lever als het orgaan aanwees, waar zich ureum vormde. Hij dooddè dieren door verbloeding, maakte van het leverweefsel eene brij, waaruit hij het glycogeen verwijderde en bepaalde in de overgebleven vloeistof het ureum als salpeterzuurzout. Hij vond het pisstofgehalte van de hepar op deze wijze aanmerkelijk grooter, dan dat van het bloed.

Zijne resultaten werden aanvankelijk bevestigd door Cyon, 2) die in 1870 meedeelde, dat hij, wanneer hij bloed door de lever voerde, in het uitkomende bloed veel meer ureum vond, dan in het aangevoerde. Hij bond canules in de vena porta en arteria hepatica, waardoor hij bloed liet stroomen, dat hij weer uit de vena cava inf. opving. In 100 cM^3 van dit bloed vond hij 0.14 G ureum, terwijl er te voren in dezelfde hoeveelheid slechts 0.08 G aan te toonen waren. De korte beschrijving der proefnemingen geeft echter niet den indruk, dat deze experimenten met de noodige exactheid zijn voorbereid en uitgevoerd.

Gscheidlen, 3) die ze herhaalde, kreeg negatieve resultaten evenals later Munk. 4)

Hoppe Seyler 5) beweert zelfs in de hondenlever in 't geheel geen ureum te hebben aangetroffen, wel

1) Zeitschr. für rat. med. Bnd XXVI.
2) Centralbl. f. med. Wiss. 1870.
3) Stud. üb. d. Urspr. des Harnstoffs.
4) Pflügers Archiv Bnd XI.
5) Phys chemie S. 718.

een stof die er groote overeenkomst mede vertoonde maar van basischen aard was.

Een andere meening, omtrent de plaats van ureumvorming was die van Voit 1). Deze legde in de spieren de hoofdwerkplaats voor de ureumproductie. Zijne latere experimenten hebben echter bewezen, dat er bij matigen arbeid geen verhoogde ureumvorming ontstaat.

Oppenheim 2) bewees, dat alleen door dyspnoe, dus bij stoornis in de gewone oxydatieverrichting, eiwitverval, dus ureumafscheiding in de hand wordt gewerkt.

Zoo stond de quaestie, toen in 1882 von Schröder 3) de doorbloedingsproeven weder ter hand nam en zeer scherpzinnig modificeerde. Het zal noodig zijn, hierbij wat langer stil te staan.

De resultaten, door Bunge en Schmiedeberg 4) bij hunne proeven over de vorming van hippuurzuur in de nieren verkregen, voornamelijk het feit, dat het nierweefsel onder gepaste omstandigheden 2×24 uur het vermogen kan behouden hippuurzuur te produceeren, brachten er v. Schröder toe, na te gaan of er bij doorbloeding van geïsoleerde organen een overgang van voorproducten van ureum in deze laatste stof voorkomt.

Twee dingen dienden vooraf gevonden te worden:

1) Zeitschr. für biologie. Bnd. IV.

2) Pflügers Archiv. Bnd. XXIII.

3) Archiv. f. exper. path. und pharm. Bnd XV.

4) Arch. f. exp. path und pharm. Bnd VI.

1°. een nauwkeuriger quantitatieve bepalings-methode van ureum in bloed en weefsels.

2°. een betere doorbloedingsmethode.

Wat punt 1 betreft, ging hij naar eene methode te werk, waarbij hij die van LIEBIG met die van BUNSEN combineerde.

Hij nam 100 cM_3 bloed, sloeg met het vijfvoudig volumen geconcentreerden alkohol het eiwit neer, filtreerde, nam het op het filtrum aanwezig gelatineus neerslag met warm water op. klaarde met aluin, Bariumhydroxyde en koolzuur, en voegde het eerste en tweede filtraat bijeen. Hierin sloeg hij het ureum met $Hg(NO_3)_2$ neer, voerde zwavelwaterstof door, filtreerde en dampte de nu ontstane ureumoplossing in. Door vergelijkende proeven toonde hij, dat men eene ureumsolutie zeer goed bij hoogere temperatuur kan indampen, zonder ontleding te vreezen, wanneer men maar 75° C niet te boven gaat. Dit levert groote besparing van tijd vergeleken bij de vroegere exsiccatiemethode. Het overblijfsel werd met ammoniakale chloorbaryumoplossing op 230° verhit. Hij bepaalde het bij de ureumontleding gevormde koolzuur niet als $BaCO_3$, maar als gas door het met citroenzuur uit het Bariumcarbonaat vrij te maken. De fouten, die anders door mogelijke vorming van kiezelzure baryt uit het glas konden ontstaan, liet hij aldus buiten rekening. Door contrôle proeven toonde hij, dat men zelfs bij kleine hoeveelheden ureum geene fouten van belang krijgt.

De doorbloeding had v. Schröder op de volgende wijze ingericht.

Uit een reservoir liep het gedefibrineerde bloed door eigen druk door de arterie (resp. vena porta) in het te onderzoeken orgaan. Uit de afvoerende ader kwam het door een scheidtrechter in een Wolfsche flesch, waarin het weer arterieel werd gemaakt door van onderen uit lucht er door te blazen. Het daarbij ontstane schuim, kon door een afvoerbuis in een tweede Wolfsche flesch met een open tubulus ontwijken. Was het reservoir bijna leeg geloopen, dan had men de kranen van scheidtrechter en afvoerbuis naar de Wolfsche flesch N°. 2 maar te sluiten, de luchtstroom te laten doorwerken en het bloed werd door een anders gesloten communicatiebuis in het reservoir teruggevoerd. Men kon dus voortdurend voortgaan aan de eene zijde met doorbloeden, aan den anderen kant met het van nieuwe zuurstof voorzien van het gebruikte bloed.

De resultaten waren als volgt:

Bij eene rundernier: Afname van het ureumgehalte in het doorgevoerde bloed na 4 uur van 1,5%. (koolzure ammonia toegevoegd).

Bij het doorbloeden van het achterste gedeelte van een hond (toevoeging van koolz. ammonia).

Afname 2,2 en 3%.

Bij doorbloeding van een hondenlever (koolz. amm. toegevoegd).

Toename van **80**%.

Idem bij toevoeging van mierenzure ammoniak. Toename van **133 %** en **153%**.

Doorbloeding van hondelever in verteeringsperiode, zonder ammoniaktoevoeging.

Toename van **27,5%**.

Idem bij toevoeging van mierenzure ammoniak.

Toename van **223%**.

Doorbloeding van eene lever van een hongerenden hond met het bloed van dien, zonder toevoeging van ammonia.

Afname van **5%**.

Uit deze verrassende resultaten trok v. Schröder de volgende conclusies:

1°. Dat de lever het vermogen bezit, ammoniakverbindingen in ureum om te zetten.

2°. Dat er in het gedefibrineerde bloed van een in spijsverteeringstoestand verkeerend dier, stoffen aanwezig zijn, die met de elementen van de in gelijke omstandigheden verkeerende lever ureum vormen.

Deze stoffen zijn waarschijnlijk amidozuren.

3°. Dat deze stoffen in bloed en lever van hongerende dieren ontbreken.

4°. Dat de nieren en de spieren niet de eigenschap bezitten ammoniakzouten in ureum te vervormen.

Deze resultaten leveren een sterk bewijs voor de boven vermelde anhydridtheorie van Schmiedeberg tegenover de cyaanzuurtheorie van Salkowski.

Bij de hongerlever toch, die met het bloed van een hongerenden hond doorstroomd werd, vond men geen ureumvermeerdering. Er was dus geen

ureum vormende stof, dus ook geen cyaanzuur aanwezig.

Voegde men echter ammoniumcarbonaat aan dit bloed toe, dan begon de ureumproductie dadelijk. Hoe schitterend deze proefnemingen ook zijn, is toch eene kleine aanmerking niet ongepast.

Von Schröder voerde door zijne levers steeds arteriëel bloed en volgde hierin dus volstrekt niet de natuur, die de lever door de vena porta van uiterst veneus bloed voorziet. Verder is het uit zijne beschrijving duidelijk, dat de nieren en spieren (achtereinde van honden) in veel betere levensconditie bleven, dan de hepar; deze vindt men nog al eens als hard en bruin genoteerd nadat het experiment een poosje geduurd heeft. Het zou niet de eerste maal zijn, dat een postmortaal verschijnsel, uitsluitend aan de lever eigen, als physiologisch feit werd geïnterpreteerd. Misschien is het bij verdere proeven niet onraadzaam de organen zooveel mogelijk in situ te laten.

Bij de vogels hebben de onderzoekingen van v. Knieriem 1), Jaffe 2) en von Schröder 3) geleerd, dat niet alleen amidozuren, maar ook ammoniakzouten en ureum in acidum uricum worden omgezet.

Von Schröder toonde door nierextirpatie bij kip-

---

1) Zeitschr. für biologie. Bnd. XIII.

2) Ber. der deutsch. chem. Ges. Bnd X

3) Arch. f. anat. und phys. Suppl. bnd. 1880.

pen, dat in alle weefsels (vooral hart en longen) veel acidum uricum voorkwam, en dat dus ook hier de nieren niet de voornaamste vormingsplaats voor de N-houdende producten der urine zijn.

Bij zoogdieren ontbreken tot nog toe experimenteele onderzoekingen omtrent de plaats van ontstaan van het piszuur.

H. Ranke merkte op, dat bij ziekten, die met miltzwelling gepaard gaan, de piszuuruitscheiding vermeerderd is, dat zij bij den intermittensaanval en bij het gebruik van chinine afneemt; hij bracht daarom de milt met de acidum uricumvorming in verband. In hoeverre dit juist is, laten wij in het midden.

Terwijl, ceteris paribus, bij een normaal individu de ureumsecretie, per dag berekend, alleen verandert met de hoeveelheid afgescheiden water, blijkt uit alle bepalingen van het piszuur in de urine, dat de dagelijks uitgescheiden hoeveelheden verbazend varieeren. Leube en Salkowski 1) geven als grenzen bij een gezonden man aan „etwa 0,4—0,8 G.".

Er schijnen dus vele toevallige omstandigheden bij de vorming van deze stof in 't spel. Dit moet ons ook niet verwonderen in 't licht van het vroeger aangevoerde over het ontstaan van het acidum uricum. In elk lichaam, waar de oxydatie intensief kan plaats hebben en waar geen pathologische overvloed van eiwitsplitsingsproducten te behandelen is, zal veel minder

1) Leube en Salkowski: die Lehre vom Harn pag. 102.

acidum uricum gevormd worden, dan daar, waar deze voorwaarden ontbreken. Altijd echter zal het piszuurgehalte in verre verte terug moeten blijven bij de gevormde hoeveelheid ureum.

De plaats van vorming zal dus wel ten nauwste van die van het ureum afhangen, mag het dan zijn, zooals MEISSNER 1) wil, dat het circulatieeiwit het grootste gedeelte en alleen ureum levert, terwijl het orgaaneiwit, als moeilijker splitsbaar een kleine hoeveelheid ureum plus acidum uricum zal voortbrengen.

Na deze physiologische beschouwingen rest ons nog te bespreken, in hoeverre de gegevens door de speciëele pathologie verzameld, in overeenstemming zijn met het boven vermelde.

Na gezien te hebben, wat anderen hieromtrent hebben medegedeeld, willen wij ten laatste de eigen bepalingen van het stikstofgehalte der urine bij sommige leveraandoeningen laten volgen.

Voor VON SCHRÖDER's theorie, dat de lever in de eerste plaats het orgaan zou zijn, met de ureumvorming belast, laat zich de vondst van FRERICHS en STAEDELER 2) uitermate goed aanwenden. Wordt immers dit orgaan door plotselinge veranderingen voor het

1) Zeitschr. f. rat. Med. 3 Reihe Bnd XXVI.

2) FRERICHS. Klin. der Leberkrankheiten.

grootste gedeelte onwerkzaam, dan zal ook het vermogen om uit voorproducten ureum te bereiden, moeten ophouden. Dit nu geschiedt bij de acute geele leveratrophie; in werkelijkheid is daarbij de urine arm aan ureum, rijk aan de amidozuren, leucin en tyrosin en aan piszure zouten. De eenige bedenking is, dat niet alleen de lever, maar ook de functie van andere organen door den febrielen toestand kan worden gealtereerd.

Wil men het klinisch experiment zoo inrichten, dat men daaruit conclusies mag trekken aangaande de stofwisseling in een bepaald ziek orgaan met het oog op de ureumproductie, dan diene men de omstandigheden te vermijden, die groote veranderingen in de ureumvorming kunnen te weeg brengen. Verder moeten de overige organen ten naastenbij gezond zijn.

De genoemde omstandigheden zijn voornamelijk: koorts, snelle vermagering, (daar hier stellig lichaamseiwit wordt verbruikt, dat als ureum te voorschijn treedt) en profuse uitscheidingen (diarrhoeën, zweeten, expectoratie).

In ons geval zal men dus om den invloed van de lever als zoodanig op de ureumafscheiding te willen nagaan, zieken dienen te nemen, die een zeer chronisch lijden hebben, niet in lichaamsgewicht verminderen, dus in stikstofevenwicht verkeeren, en wier circulatie niet door bijkomende omstandigheden, bv. ascites, wordt belemmerd. Richt men de proef verder zoo in, dat men naast deze individuën, gezonden

stelt, volkomen in dezelfde conditie van beweging en voeding, dan kunnen de resultaten van het klinisch experiment groote waarde hebben.

Men moet al zeer bevooroordeeld zijn om dan nog met LEUBE en SALKOWSKI 1) te kunnen zeggen: „Ganz bedeutungslos endlich sind die vereinzelten Angaben, dasz im Urin von Leberabscess, Leberkrebs, Cirrhose u. a. Leberkrankheiten, Schwankungen im Harnstoffgehalt vorkommen und auf die gesteigerte oder geschwächte Leberfunction zu beziehen seien. Es sind dies vorderhand noch Nichts als einfache Vermuthungen und es wird gerathen sein, da die physiologische Forschung keine feste Basis für die Annahme einer specifischen Harnstoffproductionsfähigkeit der Leber giebt, (dit werd in 1882 geschreven) von klinischer Seite vorderhand grösste Reserve in diesem Capitel zu üben."

De verhoudingen, die wij in pathologischen toestand aantreffen, zijn dikwijls eenvoudiger, dan de physioloog ze vermag te stellen. Hoe scherper dan ook de pathologische histologie de anatomische afwijkingen van den norm zal aangeven, hoe klaarder juist het klinische experiment omtrent de dan geheel gelocaliseerde afwijkingen in de levensverrichtingen, aan de physiologie ten leiddraad zal kunnen strekken.

Ongelukkig zijn er nog slechts weinige proeven in bovengemelde richting genomen en dient het ten

1) LEUBE en SALKOWSKI, Die Lehre vom Harn, pag. 487.

zeerste betwijfeld te worden, of de genoemde cautelen daarbij wel streng genoeg in acht zijn genomen.

Vooral van Fransche zijde is in deze richting gewerkt.

Brouardel 1) en Charcot 2) hebben er op gewezen, welke groote wisselingen in de ureumsecretie bij leverziekten voorkomen. Vooral noemen zij eene groote vermeerdering bij gevallen van „ictère spasmodique" en bij acute hyperaemien der hepar, vermindering bij snel verval van leverweefsel en bij chronische leveraandoeningen.

Brouardel formuleerde zijne meening aldus: De ureumproductie in 't lichaam is afhankelijk van twee invloeden:

1. Van den staat van werkzaamheid en de verandering der levercellen.

2°. Van de mindere of meerdere intensiteit van den bloedsomloop in de lever.

Vooral was voor zijne meening belangrijk een geval van P. Regnard 3). Deze nam waar bij een patient, lijdende aan „fièvre intermittente hépatique" ten gevolge van galsteenkoliek, dat, wanneer de temperatuur steeg, het ureumgehalte verminderde, terwijl het in de apyrexie meer dan de helft meer bedroeg. De mogelijkheid bestaat, dat de leverwerkzaamheid

1) Arch. de phys. norm. et path. 1876.

2) Leçons sur l malad. du foie.

3) Gaz. medic. de Paris No. 49. 1873.

tijdens deze stellig van dit orgaan afhankelijke koorts verminderd was. Van het voorkomen van andere stikstofhoudende bestanddeelen in de urine hierbij, wordt niets vermeld.

Hoe waar o. i. ook genoemde stellingen zijn, is het opvallend hoe gemakkelijk deze onderzoekers, zonder de bijkomende omstandigheden bij hunne waarnemingen voldoende te reveleeren, hunne conclusies trekken.

Dit blijkt ook weer uit het werkje van F. Valmont 1), die eene tegengestelde meening is toegedaan.

Deze experimenteerde voornamelijk met zeer cachectische individuën, bij wie allerlei bijomstandigheden (oedemen, hooggradige accites etc.) optraden en trekt daaruit zonder eenig voorbehoud physiologische conclusies. Als voorbeeld van zijne argumentatie diene het volgende. Na aangegeven te hebben, dat bij cachectische personen de ureumafscheiding zeer is afgenomen (de urineafscheiding niet?), zegt hij: „Droit on mettre cette diminution sur le compte de l'affection locale et envisager la quantité d'ureé qu'on rencontre dans l'urine comme étant sous la dépendance de l'altération plus ou moins considérable des cellules hépatiques? Nous ne le croyons pas, car nous avons pu chez des malades, qui éliminaient très peu d'urée et étaient arrivés à une période avancée de la cirrhose

1) F Valmont, Etude sur les causes des variat de l'urée dans quelques maladies du foie.

atrophique, doubler leur chiffre d'urée sous l'influence d'un régime azoté."

Kan het gewaagder? Ten eerste wordt niets meer dan eene evenredige afname in de normale physiologische verhoudingen verondersteld bij een hoogst cachectisch individu en ten tweede zou de lever bepaald *geheel* gealtereerd moeten zijn, om uit zuiver animaal voedsel niet het dubbele van de verbazend afgenomen hoeveelheid ureum te kunnen afscheiden. Die dubbele hoeveelheid komt toch de normale quantiteit bij gemengd diëet nog niet tot op de helft nabij.

Valmont's voornaamste conclusies betreffen dan ook volstrekt niet de hoofdzaak. Zij zijn 1°. dat de ureumafscheiding afhangt van het voedsel, wat zeer waar is, maar lang bekend; 2°. dat cachectische personen veel minder ureum afscheiden (mededeeling van de overeenkomst met de hongerproeven op dieren vinden wij niet); 3°. dat bij snelle hydropsvorming de ureumhoeveelheid, die uitgescheiden wordt, vermindert (toch voornamelijk door de mindere diurese).

Voor zooverre zijne bepalingen genomen zijn bij personen, verkeerende onder vrij normale omstandigheden, zullen wij ze later memoreeren, om dan tevens onze resultaten te vergelijken met die van Dr. J. Rutgers, die in 1879 onder leiding van Prof. Rosenstein het hier behandelde, bewerkte.

Verder vond nog Rommelaere 1) bij icterus een

1) Ann. de l'univ. libre de Brux. Ref. centr. f. med. Wiss. 1880.

afscheiding van ureum van 9.5—27 G. pro die, bij cirrhose van 6.5—10.5 G.

STADELMANN 1) vond bij cirrhose het ammoniakgehalte der urine vermeerderd, het ureumgehalte niet belangrijk verminderd.

---

1) VIRCHOW en HIRSCH, Jahresber. 1883. Bnd I p. 261.

OVER DE LIEBIG-PFLÜGERSCHE METHODE VAN UREUMBEPALING.

Toen ik in 1881 op aanraden van prof. Rosenstein de navolgende ureumbepalingen zou beginnen te doen, verscheen juist het sedert dien tijd veel besproken stuk van Pflüger 1): „Ueber die quantitative Bestimmung des Harnstoffs." Het liet zich a priori niet anders aanzien, of de ware methode was nu gevonden. Sedert dien tijd zijn echter van verschillende zijden gewichtige bedenkingen tegen Pflüger's gewijzigde Liebigsche titratie-methode geopperd, zoodat het noodig zal zijn, met het oog op de door mij gevonden resultaten, genoemde methode van naderbij te beschouwen en de bezwaren, door anderen daartegen ingebracht, te overwegen.

De Liebig-Pflügersche heeft natuurlijk dezelfde

1) Pflügers Archiv. Bnd. XXI.

nadeelen als elke andere titratie-methode. Allen zijn zeer subjectief. Het intreden van den index zal door den eenen waarnemer veel spoediger als zeker worden aangemerkt, dan door den ander. Verschillende waarnemers zullen dan ook bij het bepalen van de absolute hoeveelheid van eene bepaalde stof, gemakkelijk eenigzins uiteenloopende resultaten kunnen verkrijgen. Voor vergelijkend onderzoek zijn zij echter, door de gemakkelijkheid en de weinige omslachtigheid bij de aanwending, bij uitstek geschikt.

Het principe der Liebig-Pflügersche titratiewijze berust, zooals men weet, hierop, dat mercurinitraat, in eene ureumoplossing gebracht, een oplosbare salpeterzuurkwik-ureumverbinding vormt. Wanneer deze verbinding nu maar constant was, ware de zaak gemakkelijk. De ervaring heeft echter geleerd, dat niets minder waar is, dat er integendeel vele factoren op haren aard van invloed zijn.

De gewichtigste hiervan zijn:

1°. *de contratiegraad der ureumoplossing.*

Naarmate de solutie meer verdund is, binden zich meer moleculen kwiknitraat aan het ureum. Zoo kent men eene verbinding, waarbij twee moleculen mercurinitraat met twee moleculen ureum gepaard zijn, en eene waarbij dezelfde hoeveelheid ureum aan drie moleculen salpeterzuur kwik gebonden is. Is de oplossing nog meer verdund, dan treden vier moleculen $Hg(NO_3)_2$ met twee moleculen ureum samen; er heeft daarbij echter eene ontleding plaats; zes moleculen salpeterzuur treden uit

de verbinding, zoodat het gevormde neerslag aldus wordt uitgedrukt: $(CON_2H_4)_2Hg\,(NO_3)_2 + 3HgO$. Dit laatste nu gebeurt in eene ± 2 % ureum bevattende oplossing, zooals gewoonlijk de urine is. Het laat zich echter uit de gemakkelijkheid, waarmede ureum zich met verschillende hoeveelheden kwik koppelt, zeer goed inzien, dat genoemde verbinding niet zeer constant zal zijn, maar voortdurend in toestand van dissociatie en recompositie verkeert.

2°. *de reactie der vloeistof, vooral bij ureumoplossingen van ± 2 % ureumgehalte.*

Voegt men aan zulk eene solutie kwiknitraat toe, dan wordt er, zooals boven vermeld werd, salpeterzuur vrij. Eindelijk komt er een oogenblik, dat er genoeg $Hg\,NO_3)_2$ is toegevoegd en een druppel der oplossing met een druppel natrium carbonaat samengebracht, een geel neerslag van basisch kwikzout of van kwikoxyde doet ontstaan.

Neutraliseert men de vloeistof nu met Na_2CO_3 oplossing, dan ziet men, dat men nog eene kleine hoeveelheid $Hg(NO_3)_2$ moet toevoegen om genoemden index weder te voorschijn te roepen. De carbonas sodae heeft n.l. niet alleen het vrije salpeterzuur geneutraliseerd, maar ook op het salpeterzuur, dat in zure oplossing nog in verbinding bleef, ingewerkt en eene stof te voorschijn geroepen met minder HNO^3 en meer kwik.

3°. *De wijze van neutralisatie in genoemde verdunde oplossingen.*

Het voorzegde in aanmerking genomen, is het natuurlijk, dat bij het begin van het toevoegen van kwiknitraat in de ureumsolutie een andere verbinding ontstaat als wanneer bijna al het CON_2H_4 in salpeterzuurkwik-kwikoxyde-ureum is omgezet. Wanneer zooals in 't eerste geval nog een overvloed van ureum voorhanden is, zal er eene verbinding gevormd worden, waarin proportioneel minder kwik aanwezig is.

Neutraliseert men nu op zulk een oogenblik, dan zal ook uit deze verbinding het natriumcarbonaat salpeterzuur onttrekken en eene meer basische verbinding doen ontstaan. Deze stoffen nu zijn zwaarder, veel minder oplosbaar dan de zuurdere verbindingen en zullen dus veel minder gemakkelijk bij toevoeging van nieuw salpeterzuur-kwik, meer hydrargyrum opnemen.

Neutraliseert men integendeel op een oogenblik, waarop bijna al het ureum in zure verbinding aanwezig is, dan zal zich een basische verbinding vormen met veel meer kwik voorzien. Dikwijls heeft, wanneer men te lang met neutraliseeren wacht, op zulk een oogenblik de zure verbinding reeds een dergelijken graad van constantheid gekregen, dat er wel dissociatie door natriumcarbonaat ontstaat, het gevormde kwikoxyde zich echter niet meer vlug en gemakkelijk genoeg aan het ureum kan paren en daardoor als zoodanig of als basisch carbonaat neerslaat en de vloeistof geel maakt. Op dit feit dient men bij de titratie ten zeerste acht te geven.

Wanneer men dus naar den index zoekt en daarbij neutraliseert na telkens kleine hoeveelheden kwiknitraat te hebben toegevoegd, dan zal deze veel vroeger te voorschijn treden, dan wanneer men op weinig na de noodige hoeveelheid mercurinitraat bij laat vloeien, daarna in eens neutraliseert en dan verder ziet, hoeveel $Hg(NO)_2$ men nog noodig heeft ter volkomen verzadiging.

Uit het gezegde blijkt, dat eene titratiemethode, op het vormen van voornoemde verbindingen gebaseerd, geheel op empirisch gevonden cijfers moet rusten en dat de vlugheid en handigheid van den experimentator van grooten invloed op het resultaat kunnen zijn.

Pflüger geeft dan ook de volgende voorschriften: Laat in de vloeistof (urine), waarin het ureumgehalte bepaald zal worden, na de verwijdering der phosphaten, sulphaten en chloriden, onder voortdurend rondraaien snel en in één straal zooveel normaal kwiksolutie loopen als noodig zal zijn om bijna al het ureum te binden, dus totdat men een spoor van index verkrijgt. Neutraliseer onmiddellijk hierop éénmaal met normaaloplossing van natrium carbonaat, (van daar de naam „stetige titrationsmethode" tegenover de alternneerende van Liebig). Ga hierop na hoeveel normaaloplossing van kwiknitraat er nog toegevoegd moet worden om den index duidelijk te voorschijn te roepen.

Natuurlijk is het moeilijk van te voren de hoeveelheid kwiknitraat, die men ongeveer noodig zal hebben, te weten.

Men moet dan ook steeds twee hoeveelheden vlocistof ter titratie gereed hebben, de eerste om aproximatief, de laatste om juist het ureumgehalte te bepalen.

Pflüger's correctieformule, om de fout ontstaan door te grooten of te geringen concentratiegraad der vlocistof aan te duiden, drukt het getal kubieke centimeters normaal kwikoplossing uit, dat in 't eerste geval bij de gebruikte hoeveelheid bijgeteld, in 't laatste daarvan afgetrokken moet worden.

Zij luidt: — $(V_1 - V_2) \times 0{,}08$, waarin V_1 voorstelt het aantal cM^3 ureumoplossing plus de hoeveelheid ter neutralisatie gebruikte normaal Na_2CO_3 oplossing, V_2 het aantal gebruikte cM^3 normaal kwiknitraatsolutie. Zij is volgens Pflüger nauwkeurig van $^1/_3$ % ureum bevattende oplossingen tot 4 % bevattende. Bij sterkere soluties kan men buitendien door verdunning den concentratiegraad regelen, bij zwakkere eene hoeveelheid ureumoplossing van bekende sterkte toevoegen.

De eerste, die Pflügers werk critiseerde, was Max Gruber 1), een leerling van Voit, die ontkende, dat Pflüger in zijne niet alterneerende methode iets nieuws gevonden had, daar zoowel Voit, als alle andere geoefende analytici, ten naastenbij de nieuwe methode reeds lang hadden toegepast. Pflüger bewees glansrijk het tegendeel. De hierdoor ontstane polemiek tusschen het Bonner en Münchener phy-

1) Zeitschr. für biologie Bnd XVI.

siologisch laboratorium heeft veel meer een persoonlijk, dan een wetenschappelijk karakter.

Veel gewichtiger zijn de bezwaren door Dr. H. J. Hamburger 1) in zijn academisch proefschrift nedergelegd. Deze heeft tevens in het Zeitschrift für biologie 2) zijne nieuwe titreermethode met broomloog medegedeeld, niet echter zijne critiek op de Pflügersche ureum bepaling. Pflüger heeft zich dan ook niet kunnen verdedigen, maar zich beperkt, genoemde nieuwe titreermethode aan een nauwkeurig onderzoek te onderwerpen.

Hamburger maakt eerstens aanmerking op den vorm van Pflügers correctieformule. Deze moest toch voor 10 cM^3 2% ureumoplossing, behandeld met 20 cM^3 normaal kwiksolutie de waarde O geven, levert echter de uitkomst 0,12, daar 11,4 en niet 10 cM^3 normaal sodaoplossing ter neutralisatie worden gebruikt.

$$(V_1 = 10 + 11{,}4 = 21{,}4$$
$$V_2 = 20$$
$$V_2 - V_1 = 1{,}4$$
$$C = -1{,}4 \times 0{,}08 = 0{,}12)$$

Dit verschil is wel slechts 0,6 %, bewijst echter, de correctieformule niet geheel correct is.

Een tweede bedenking is, dat de hoeveelheid gebruikte normaal kwikoplossing en normaal natrium carbonaat-oplossing niet evenredig zouden zijn.

Terecht zegt Hamburger in Pflüger's eerste ver-

1) De quantitatieve bepaling van ureum in urine. Utrecht 1883.
2) Zeitschr. für biologie Bnd XX.

handeling gevonden te hebben dat deze, wanneer hij ureumoplossingen van 1% en daar beneden titreerde, meer $Na_2 CO_3$ gebruikte, dan bij de hoeveelheden kwiknitraat paste.

Zoo b.v. op blz. 268, dat bij titratie van 40 cM³ 0,5% ureumoplossing bij een kwiknitraatverbruik van 22,6 M³, 15.35 cM³ normaal sodaoplossing wordt aangewend. Zou er evenredigheid zijn, dan moest de gebruikte hoeveelheid $Na_2 CO_3$ oplossing $\frac{22,6}{20} \times 11.4 =$ 12.9 cM³ en niet 15.35 bedragen. Deze onregelmatigheden vindt men alleen bij de proeven door Pflüger op de pagina's 267—269 medegedeeld.

In alle andere experimenten is er, zooals Hamburger ook opmerkt, wel evenredigheid. Ook hij vindt bij het herhalen der experimenten met 1% en nog meer verdunde ureumoplossingen, dat er eene „bijna" evenredige hoeveelheid carbonassodae ook in deze gevallen noodzakelijk is en buitendien, dat Pflüger in het oogvallend meer kwiksolutie dan hij (Hamburger) noodig had.

Mijne werkzaamheden hebben mij, tot mijn spijt niet toegelaten, proefondervindelijk na te gaan, wie in dezen gelijk heeft. Ik geloof echter, dat de geheele zaak een mal à propos is. Het ligt, dunkt mij, voor de hand, dat de proeven door Pflüger op de gememoreerde bladzijden medegedeeld, werkelijk onjuist zijn en dat de oorzaak hiervan moet wezen, dat Pflüger toevallig bij vergissing een vrij sterk zure

normaaloplossing van mercurinitraat gebruikt heeft.

In al de latere geschriften van Pflüger over ureumtitratie zal men evenredige hoeveelheden gebruikt vinden; zelfs gaf hij in zijne laatste verhandeling met Bohland een tafel, aangevende de hoeveelheden normaalsodaoplossing bij een bepaald kwiknitraat verbruik.

Dat verder Pflüger's uitspraak omtrent de evenredigheid tusschen kwiknitraat en ureumoplossing bij dezelfde concentratie maar bij verschillende hoeveelheden ureum onjuist zou zijn, is mij, ook na de proeven van Hamburger, niet duidelijk. Dat bij een twee maal grootere hoeveelheid vloeistof de tijd noodig voor de toevoeging van de kwiksolutie grooter zal zijn, dient natuurlijk in aanmerking te worden genomen.

Hamburger bewandelt bij zijne nieuwe broomloogtitratiemethode denzelfden bij Pflüger gegispten weg. Zijne methode steunt immers ook geheel op empirische data. In elke ureumsolutie, ook in de pis, zou broomloog steeds eene zekere quantiteit CON^2H^4 ontleden, evenredig aan de geheele hoeveelheid ureum, onverschillig den concentratiegraad van pisstofsolutie en broomloog. Dit wordt geconcludeerd zonder contrôleproeven naar Will–Varrentrapp of Dumas.

Pflüger en Fr. Schenck hebben door vergelijkende proeven aangetoond, dat bij toevoeging van broomloog in overvloed (zooals Hamburger dat wil) aan urine, er steeds een surplus van stikstof gevonden wordt, afhankelijk van den duur van inwerking en variee-

rende van 6 tot 13%. Ook is de titer der broomloog zeer veranderlijk.

Zeer ernstige bedenkingen werden ook tegen de LIEBIG-PFLÜGERSCHE methode door een van PFLÜGER's leerlingen, Dr. K. BOHLAND 1) geopperd. Deze ging met waarlijk ijzeren volharding in 63 gevallen het stikstofgehalte der urine na bij titratie en bij bepaling naar de methodes van DUMAS en van WILL-VARRENTRAPP Hij kwam tot de volgende resultaten:

1°. In menschenurine geeft de titratie-methode gemiddeld een te hoog gehalte van 7% aan stikstof.

2°. In hondenurine geeft zij:

bij gemengd voedsel te hooge bepalingen van pl. m. 7% (dus als bij den mensch);

bij vleesch en vet diëet slechts een weinig te hooge resultaten.

De koolhydraten van het voedsel zouden volgens hem van invloed op de te hooge vondst van stikstof bij de titratiemethode zijn.

Deze resultaten deden PFLÜGER en BOHLAND 1) naar eene nieuwe tamelijk eenvoudige methode van stikstofbepaling in de urine uitzien. Zij vonden zulks in de methode van KJELDAHL.

Men brengt 5 cM_3 urine samen met 10 cM_3 engelsch en 10 cM_3 rookend zwavelzuur, verhit dan, zoodat de stikstof als H_3N aan het zuur wordt gebonden, verdunt, voegt natronloog toe en bepaalt door

1) PFLÜGERS Archiv. Bnd XXXV.

het gevormde ammoniak in getitreerd zwavelzuur op te vangen, de hoeveelheid aanwezige stikstof. Deze methode levert nauwkeurig dezelfde resultaten als die van Dumas en laat zich gemakkelijk uitvoeren.

Met deze nieuwe methode controleerden dezelfde natuurvorschers nu weer de Liebig-Pflügersche en vonden, wat zeer vreemd lijkt, in 't gemiddeld slechts afwijkingen van 0,2%. De Kjeldahlsche wijze van handelen zou dan nog de hoogste resultaten geven.

Om dit te rijmen met Bohland's vroegere waarnemingen, wordt medegedeeld, dat hij dikwijls de barytoplossing, tot het neerslaan der phosphaten toegevoegd, neutraliseerde met azijnzuur in plaats van met salpeterzuur. Azijnzuurbarium nu vormt met kwiknitraat, bariumnitraat en acetas hydrargyricus. Van daar dat niet alle kwiksolutie tot het binden van ureum gebruikt zou zijn en de uitkomsten voor de titratiemethode aldus te hoog werden. In het origineel wordt echter steeds van neutraliseeren met HNO_3, niet met azijnzuur gesproken.

De Liebig-Pflügersche methode is echter, zooals blijkt, weer in eere hersteld.

Tevens blijkt uit de proeven van Pflüger en Bohland, dat niet alleen het ureum door de titratie wordt bepaald, maar al de stikstofhoudende bestanddeelen, die in de urine aanwezig zijn.

EIGEN WAARNEMINGEN.

I. Wijze van titreeren.

De wijze, waarop ik bij de navolgende bepalingen te werk ging, was als volgt: De urine werd bij elke loozing in een rein glas opgevangen en hieruit in een stopflesch gebracht. De hoeveelheid urine in 24 uren geëvacueerd (van zes uur 's morgens van den eenen dag tot zes uur 's morgens van den volgenden), werd nauwkeurig gemeten en het specifiek gewicht er van bepaald.

Van deze totaalhoeveelheid gebruikte ik een deel voor het onderzoek.

Vijftig cM_3 urine werden met vijf en twintig cM_3 barytoplossing vermengd en gefiltreerd. In 25 cM_3 van het filtraat werd door titreeren met normaal zilvernitraatoplossing het chloorgehalte bepaald. Chroomzure kali werd als indicator gebruikt. Hierop werd bij 40 andere cM_3 van genoemd filtraat de ter ver-

verwijdering van het chloor noodige hoeveelheid zilvernitraat in eens toegevoegd, gefiltreerd en dit filtraat voor de ureumbepaling gebezigd. Ik vermeed aldus de fouten door het afzonderen van proefdruppels ontstaan.

Nu werd met salpeterzuur geneutraliseerd. Hierop nam ik van het laatste filtraat tweemaal dertig cM_3, de eerste hoeveelheid voor de aproximatieve, de tweede voor de juiste ureumbepaling. In elk dezer dertig cM^3 waren

$$\frac{30}{40 + \text{aantal } cM^3 \text{ Ag } NO_3 \text{ opl.}} \times \frac{80}{3} cM^3$$

urine aanwezig.

De ureumtitratie geschiedde geheel zooals ze door Pflüger is aangegeven. Ik zorgde, dat het aantal cM^3 salpeterzuur-kwikoplossing zoo spoedig mogelijk in een continue straal toestroomde, roerde het mengsel een oogenblik om, neutraliseerde onmiddellijk met normaal Natriumcarbonaatoplossing en zocht dan alterneerende den index met behulp van $Na_2 CO_3$. De druppels hiervan werden in eene rij gelegd op een glazen plaat met zwarten ondergrond. Met een puntige roerstaaf gelukte het mij steeds zoowel fraaie, niet te groote druppels te maken, als om de beide druppels (natrium carbonaat oplossing en te onderzoeken vloeistof) op gewenschte wijze inéen te doen vloeien.

In de andere 30 cM^3 voegde ik evenzeer snel de bij de vorige proef gevonden hoeveelheid kwiknitraat

solutie toe, neutraliseerde onmiddellijk en zocht weder den index. Bij eenige oefening leveren het ureumgehalte van de vorige dagen in verband met specifiek gewicht en de hoeveelheid urine even zoo vele aanhoudpunten om zelfs bij de eerste titratie geene groote vergissingen te maken. Slechts een enkele maal was het noodig een derde proef te nemen. Storingen door het vormen van basisch kwikcarbonaat en kwikoxyde in de nog niet geheel verzadigde ureumoplossing (door te lang met het neutraliseeren te wachten) kwamen alleen in den beginne voor.

De gebruikte normaal kwiknitraat oplossing was uit de fabriek van Trommsdorf te Erfurt. Ik stelde den titer er van met eene 2% oplossing van zuiver ureum, dat nog eens door behandeling met alcohol was omgekristalliseerd.

Bij toevoeging van 19.7 cM^3 mercurinitraatsolutie aan 10 cM^3 dezer oplossing, kreeg ik na eenige minuten een uiterst zwakken index. Na neutralisatie verscheen bij 20 cM^3 een duidelijke geele verkleuring.

Dit was bij alle drie flesschen van 1 Liter inhoud, die ik in den loop mijner bepalingen verbruikte, het geval. Ik zorgde er steeds voor, dat er geen groote luchtkolom boven de kwiksolutie stond, door de oplossing in kleine flesschen over te schenken. Slechts sporen van basisch kwikzout waren na verloop van tijd op den bodem der flesschen te ontdekken.

Van de goede graduëering der buretten heb ik mij dikwijls door weging van een bepaald aantal cM^3

gedistilleerd water, dan uit het eene, dan uit het andere gedeelte der buis, overtuigd.

II. De waargenomen gevallen.

Zooals uit de navolgende tabellen zal blijken, verkeerden de waargenomen patiënten gedurende den tijd, dat ik mijne bepalingen deed, in stikstofevenwicht. De meesten namen zelfs in dien tijd iets in gewicht toe, zonder dat zulks eenigermate aan het vormen van hydropsiën kan worden toegeschreven. Geen van allen waren zij bedlegerig, de meesten voelden zich subjectief wel. Bij geen van allen waren teekenen van ernstige stuwing aanwezig. Alleen Visscher van Aalst (geval IV) had gedurende den tijd van het onderzoek één enkelen aanval van intermittens: Verbeek (geval II) had af en toe een avondtemperatuur van even 38°. Overigens was van alle lijders de temperatuur normaal.

Aller eetlust was goed, zoodat zij allen het voor hen bestemde rantsoen met smaak verorberden.

De voeding was gedurende den tijd dat hunne urine werd onderzocht en eenige dagen te voren voor allen gelijk en bestond uit:

0.4 KG. brood
1 KG. aardappelen
0.2 KG. vleesch
2 eieren

1 kop bouillon.
1/2 Liter melk.
0.03 KG. rijst.

Gedurende den tijd van het experiment kreeg niemand geneesmiddelen, die op den gang van het onderzoek storend konden inwerken. Alleen gebruikte C. Verbeek (geval N°. II) 0.9 G. Lactas ferrosus pro die. De anderen gebruikten eene potio gummosa.

Wij zullen nu de waargenomen gevallen in meerdere bijzonderheden nagaan. Daartoe zal in grove trekken de historia morbi van ieder afzonderlijk worden medegedeeld, en daarna in eene tabel de uitkomsten van het onderzoek der urine worden vermeld.

I. J. Roos, 25 jaar, boerenarbeider, Woubrugge.

Diagnose. Cirrhosis hepatis hypertrophica cum ictero.

Anamnese. Vroeger was patient gezond. In 1876 (October) kreeg hij koorts en werd geel. Urine was donker, faeces ongekleurd. De icterus verdween niet; patient voelde zich zwak maar gezond. Icterus werd hoe langer hoe intensiever. Eetlust bleef goed; alleen vet werd slecht verdragen.

Status praesens op 18 Jan. 1881:

Huidkleur sterk icterisch, evenzeer de slijmvliezen. Huid droog; elasticiteit normaal. Panniculus adip. gering. Geen gezichtsstoornissen. Tong niet beslagen.

Pols regelmatig, goed gevuld, golf: hoog, week: freq. 68.

Temperatuur normaal.

Respiratie costoabdominaal, freq. 18 à 20 per minuut.

Geene oedemen.

Aan de longen geene afwijkingen. Leverdofheid begint aan de bovenzijde 5e rib. Het hart ligt horizontaal; hartdofheid strekt zich uit van 3e tot 5e rib, blijft links binnen mam.lijn en reikt rechts tot rechter sternaalrand. Aan de punt is een systolisch blazen te hooren, niet aan de tricuspidalis, zwak aan de aorta, luid aan de pulmonalis. Hypochondrien wijd. Buikvenae uitgezet. Onderrand der lever duidelijk palpabel. Afmetingen der leverdofheid:

Voorste axill. lijn 20 cM.

Mam. lijn aan de duidelijk voelbare incisuur 11 cM.

Mediaanlijn 12 cM.

Links van de linea alba 8 cM.

Onderrand milt duidelijk palpabel. Tusschen lever en miltdofheid blijft eene ruimte van 2 cM.

Milt ligt bijna verticaal.

Afmetingen: lengte 30 cM.

hoogte 18 cM.

Toon in abdomine tympanitisch.

Faeces. grijs brijachtig.

Urine. Dagelijksche hoeveelheid ± 1900 cM³.

Spec. gew. gem. 1018.

Urine reageert zwak zuur, is helder, bevat geen sediment. De kleur is donkerbruin met groenachtigen tint. Het schuim is geelgroen gekleurd.

De urine bevat geen eiwit, noch bloed.

Galzuren zijn niet aan te toonen.

Galkleurstoffen zijn duidelijk voorhanden.

Patient heeft af en toe eene geringe epistaxis.

(Patient bleef den geheelen zomer in dezen toestand; alleen nam, sinds het midden van April ongeveer, het specifiek gewicht der urine aanmerkelijk af, zonder dat de hoeveelheid in die mate toenam; patient dronk toen meer. In September 1881 succombeerde hij. De sectie toonde de juistheid der diagnose: de lever woog 3300 G., de milt 1600 G.)

J. Roos. Tabel I.

Datum.	Temperatuur.		Drinken in cM³.	Lichaams gewicht in KG.	URINE.					
					Hoeveelheid in cM³.	Spec. gewicht.	Na Cl. gehalte.		Ureum gehalte.	
	's m.	's av.					proc.	per dag.	proc.	per dag.
18 Januari	36.9	37	1770	54.5	1950	1017	0.85	16.57	2.18	42.51
19 „	37	36.9	1770	54.7	1880	1019	1.03	19.36	2.53	47.50
20 „	37.1	36.8	1770	55.1	1880	1018	1.00	18.80	1.98	37.22
21 „	36.8	37.1		55.1	1980	1019				
22 „	36.7	36.9	1970	55.3	2160	1017	1.21	26.10	2.23	48.16
23 „	36.3	37	1700	54.8	1710	1019	1.07	18.29	2.35	40.18
24 „	37	36.7	1700	55.8	1710	1017	1.1	18,81	2.21	37.79
25 „	36.8	36.9	1970	55.5	2180	1018	1.15	25.00	2.35	51.00
26 „	37	37	1970	56.3	2110	1018	1.00	21.10	2.04	43.04
27 „	37.1	37.1	1970	56.3	2220	1019	1.05	23.31	2.21	49.06
28 „	36.9	36.9	1970	56.7	2270	1018	1.15	28.10	2.03	46.05
29 „	37	37	1970	56.1	2200	1017	1.18	25.96	2.04	44.88
30 „	36.3	36.9	1900	56.8	1900	1018	1.16	22.04	2.32	44.08
31 „	36.7	37	1900	56	2150	1019	1.27	27.30	2.35	50.52
1 Febr.	36.8	37	1970	56.4	2000	1016	1.10	22.00	2.32	46.40
2 „	36.9		1770	56.1	1810	1018	1.05	19.32	2.21	40.66
3 „	36.9	36.8	1770	56.5	1680	1017	1.05	17.64	2.26	37.96
4 „	37	37	1770	56.9	1750	1017	1.08	18.90	2.15	37.62
5 „	36.8	37.1	1970	57	2200	1018	1.14	25.00	2.19	48.18
6 „	37.1		1800	56.8	1770	1016	1.14	20.18	2.30	40.81
							Gem.	21.77	Gem.	43.87

II. C. Verbeek, arbeider, Wateringen 23 jaar.

Diagnose. Cirrhosis hypertrophica hepatis.

Anamnese. Sinds voorjaar 1878 merkt patient, dat hij magerder en zwakker wordt. In den zomer van 1880 heeft hij geel gezien; later had hij dikke beenen. Eetlust steeds goed. Pat. had gedurig last van neusbloedingen.

Status praesens op 19 *Februari* 1881:

Gelaatskleur vaal geelbleek. Conjunctiva bulbi niet icterisch. Tong vochtig, weinig beslagen. Huid vochtig, elastisch. Panniculus adipos. gering.

Temperatuur normaal.

Pols regelmatig, week. matig gevuld: freq. 80.

Ademhaling abdom. costaal. freq. 22.

Geene oedemen.

Thorax loopt naar onderen breed uit, symmetrisch.

Hartdofheid niet vergroot. Aan de punt, aorta en pulmonalis is een blazend geruisch te hooren.

Aan de longen niets abnormaals.

Leverdofheid begint aan de 4e rib.

De buik is sterk opgezet, vooral de streek van het epigastrium tot den umbilicus. Onderzoek van de *lever*.

Afmetingen der leverdofheid.

Voorste axill. lijn 18 cM.
Mamill. lijn 18cM.
Linea alba 19 cM.
Buiten de lin. alba 15 cM.

Onderrand milt duidelijk palpabel.

Grootste lengte 26 cM.

Grootste hoogte 15 cM.

De milt ligt bijna vertikaal.

Toon over het abdomen tympanitisch. Huidvenae van het epigastrium sterk uitgezet.

Urine. helder, geel, niet sendimenteerend; reactie zuur.

Zij bevat geen albumen, geene galkleurstoffen. Dagelijksche hoeveelheid ± 1700 cM³ met een specifiek gewicht schommelende tusschen 1013 en 1023.

Patient heeft af en toe epistaxis.

(Deze patient bleef nog langen tijd vrij krachtig, zoodat hij zelfs in den nazomer en herfst van 1881 oppassersdienst in het ziekenhuis verrichtte. In December 1881 kreeg hij intermitteerende koorts, vermagerde sterk, kreeg ascites en overleed 26 Maart 1882. Gaandeweg nam ook bij dezen lijder het specifiek gew. der urine af, hier echter bij eene exquisiete polyurie en polydipsie. Zelfs bij hooggradigen ascites waterde hij nog veel. Post mortem woog de lever 3480 G., de milt 1400 G.)

VERBEEK. TABEL II.

Datum.	Temperatuur. 's m.	's av.	Drinken in cM³	Lichaamsgewicht in KG.	URINE. Hoeveelheid in cM³.	Spec. gewicht.	Na Cl. gehalte. proc.	Na Cl. gehalte. per dag.	Ureum gehalte. proc.	Ureum gehalte. per dag.
19 Febr.	37²	37⁶	1800	54.3	2350	1018	1.02	23.97	2.84	66.70
20 „	37	37⁶	1625	54.3	1580	1022	1.41	22.27	3.06	48.34
21 „	37⁴	37⁴	1675	54.5	1600	1023	1.28	20.48	2.83	45.28
22 „	37³	37¹	1675	54.3	1960	1016	1.06	20.77	2.30	45.08
23 „	37¹	37⁴	1675	55.2	2010	1017	1.02	20.50	2.22	44.62
24 „	37	37⁵	1500	54.7	1480	1021	1.24	18.35	2.78	41.14
25 „	36⁷	38³	1675	55.2	1830	1018	1.16	21.22	2.59	47.40
26 „	37⁵	38²	1675	54.7	1800	1016	1.31	23.58	2.67	48.06
27 „	37³	37³	1800	54.6	1720	1017	1.06	18.23	2.41	41.45
28 „	37¹	37⁶	1675	55.5	1500	1022	1.28	19.20	3.08	46.20
1 Maart	37³	37⁴	1675	55.8	1750	1021	1.24	21.70	2.91	50.92
2 „	37⁸	38²	1800	55.7	2350	1013	0.83	19.50	2.06	48.51
3 „	37³	36⁶	2375	54.4	2750	1012	0.94	25.85	2.09	57.47
4 „	36⁷	37⁵	2375	54 2	2480	1015	0.91	22.56	2.14	53.07
5 „	36⁸	37²	2375	54.8	1820	1020	1.09	19.84	2.81	51.14
6 „	37	37¹	2375	54.6	1990	1015	1.18	23.58	2.48	49.35
7 „	37	37⁶	2375	54.8	1700	1020	1.37	23.30	2.74	46.60
8 „	37	37⁸	2375	55.4	1320	1022	1.28	16.90	3.02	39.86
9 „	37	38¹	2375	55.5	1560	1018	1.19	18.56	2.70	42.12
12 „	36⁷	37¹	2200	56.2	1330	1019	1.05	13.96	3.27	43.50
13 „	36⁵	37⁸	2200	56.1	1630	1020	1.22	19.88	2.74	44.66
14 „	36⁷	37¹	2375	56.4	2080	1017	1.15	23.92	2.29	47.63
15 „	36⁷	37¹	2550	56·2	2560	1016	1.09	27.90	2.47	63.33
16 „	37⁶	37⁶	2375	56.5	2110	1018	1.18	24.90	2.25	47.47
17 „	37	36⁷	2375	56.8	1710	1018	1.26	21.54	2.53	43.26
							Gem.	21.30	Gem.	48.52

III. WILLEM MEYERS, 43 jaar, baggerman, Leiden.

Diagnose: Cirrhosis hypertrophica hepatis.

Anamnese: Pat. was tot voor zes jaar gezond. Toen kreeg hij een langdurige koortsachtige ziekte met neusbloedingen vergezeld. Deze herhaalden zich later ook.

Den vorigen winter was hij weer zes maanden bedlegerig. Sedert is hij zwak.

Status praesens op 14 *Februari* 1881:

Spier- en beenstelsel weinig krachtig. Geringe pann. adiposus. Huidkleur donkerbruin. Geen icterus. Tong vochtig, weinig beslagen. Geene oedemen. Temperatuur normaal. Pols regelmatig, niet week, golf hoog, freq. 80.

Respiratietype abdomino-costaal.

Aan de longen geene afwijkingen.

Hartdofheid van 4e — 6e rib. Tonen zuiver.

Leverdofheid begint aan 6e rib.

Leverrand palbabel, zichtbaar bij de respiratie verschuivend.

Epigastrium en hypochondriën sterk gewelfd.

Afmetingen der leverdofheid.

Voorste axill. lijn	—	15 dM.
Mamill. lijn	—	15 cM.
Lin. alba	—	15 cM.
Links van de lin. alba	—	10 dM.
Miltdofheid: Lengte		21 cM.
Hoogte		12 cM.

Geen ascites.

Urine is zuur. Dagel. hoeveelheid ± 2700 cM^3 met spec. gew. 1009.

Urine is helder geel, bevat geen albumen, geen galkleurstoffen.

Pat. heeft af en toe epistaxis.

(Ook hier heeft de sectie de diagnose bevestigd).

MEIJERS. TABEL III.

Datum.	Temperatuur. 's m.	Temperatuur. 's av.	Drinken in cM³.	Lichaamsgewicht in KG.	URINE. Hoeveelheid.	Spec. gewicht.	Na Cl. gehalte. proc.	Na Cl. gehalte. per dag.	Ureum gehalte. proc.	Ureum gehalte. per dag.
14 Febr.	36⁸	37	2400	53.1	2780	1009	0.53	14.73	1.46	40.58
15 „	37	37²	2250	53.1	2800	1011	0.60	16.80	1.44	40.32
16 „	36⁸	37¹	2270	53.5	3050	1008	0.57	17.38	1.41	43.00
17 „	37	36⁹	2270	53.5	3000	1008	0.58	17.40	1.36	40.80
18 „	36⁸	37¹	2250	53.4	2950	1009	0.58	17.11	1.22	36.00
19 „	37²	37²	2270	53.6	3000	1008	0.62	18.60	1.15	34.50
20 „	37	37	2250	53.7	2950	1009	0.58	17.11	1.25	36.87
21 „	36⁸	37²	2170	53.5	2430	1010	0.56	13.60	1.30	31.59
22 „	37²	37¹	2250	53.1	2440	1010	0.61	14.88	1.29	31.47
23 „	37	36⁹	2170	53.7	2630	1009	0.60	15.78	1.35	35.50
24 „	36⁸	37⁴	1750	53.7	2740	1012	0.58	15.90	1.46	39.94
							Gem.	16.29	Gem.	37.32

IV. P. VISSCHER VAN AALST, kantoorbediende, Dordrecht.

Diagnose. Cirrhosis hypertrophica c. ictero.

Anamnese. Tot voor 4 jaar was pat. gezond. Toen kreeg hij eenige dagen koorts, waarbij de kleur der huid geel werd. Defaecatie was traag; alvus ontkleurd, urine bruin. Pat. had steeds door af en toe neusbloedingen, voelt zich subjectief wel.

Stat. praesens op 6 *Maart* 1881:

Goed ontwikkeld individu. Normale pann. adiposus. Icterische gelaatskleur; geelgekleurde slijmvliezen. Temperatuur normaal. Geene oedemen.

Pols regelmatig, klein, week, lage golf. freq. 88.

Respiratietype abdomino-costaal.

Hartdofheid gaat niet buiten mam.lijn, strekt zich uit van 3e—6e rib. Tonen zuiver. Longen normaal.

Leverdofheid begint aan 6e rib.

Onderrand lever palpabel.

Afmetingen der leverdofheid.

Voorste ax.lijn 15 cM.
Mamlijn 17 cM.
Linea alba 20 cM.
Links van de lin. alba 8 cM.

Voorrand der milt palpabel.

Afmetingen. Gr. hoogte 11 cM.
Gr. lengte 22 cM.

Geen ascites.

Urine is helder, varieert van dag tot dag in kleur van lichtrood bruin tot donkerrood bruin. Zij reageert zuur, bevat geen albumen. Slechts af en toe zijn galkleurstoffen aan te toonen. De dagelijksche hoeveelheid is ± 1100 cM. met een spec. gew. van 1022.

Pat. heeft af en toe geringe epistaxis, ook een enkele maal subcutane haemorrhagiën.

Alvus stopverwachtig.

(Pat. heeft later ascites gekregen en is in Aug. 1881 overleden.)

VISSCHER v. AALST. TABEL IV.

Datum.	Temperatuur.		Drinken in cM³.	Lichaamsgewicht. in KG.	URINE.					
					Hoeveelheid	Spec. gewicht.	Na Cl. gehalte.		Ureum gehalte.	
	's m.	's av.					proc.	per dag.	proc.	per dag.
6 Maart	36⁶	37	2000	65.6	1400	1022	1.28	17.92	3.20	44.80
7 „	36	36⁸	1950	65.7	1280	1025				
8 „	37²	36⁷	1950	65.9	1530	1025	1.34	20.50	2.96	45.30
9 „	35⁷	37³	1800	65.7	1100	1025	1.24	13.64	3.29	36.19
12 „	36²	36⁷	1800	66.3	1090	1026	1.11	22.10	3.00	32.70
13 „	35⁹	41²	1950	65.9	1680	1016	1.19	19.99	2.52	42.33
14 „	37	38¹		65.8	1800	1017	1.08	19.44	2.40	43.20
18 „	35⁶	36⁹	1950	63.3	1330	1021	1.17	15.56	2.67	35.51
19 „	35⁹	36⁸	1800	63.5	1300	1023	1.22	15.86	2.69	34.97
20 „	35⁹	36⁸	1800	63.4	1450	1023	1.21	17.54	2.66	38.57
							Gem.	18.06	Gem.	39.28

V. JAN VAN BREE, 32 jaar, vlaswerker. Hendrik-Ido-ambacht.

Diagnose. Cirrhosis hypertrophica c. ictoro.

Anamnese. Pat. is sinds vier jaar niet wel. Hij heeft steeds icterus, in intensiteit wisselend. Nu en dan epistaxis. Defaecatie geregeld. Eetlust goed. Pat. voelt zich niet verzwakt.

Status praesens op 25 April 1881:

Matig sterk ontwikkeld individu. Geringe pannic. adiposus. Huidkleur geel. Slijmvliezen geel gekleurd.

Geen oedemen. Temperatuur normaal. Pols regelmatig, middelgroot; vat goed gevuld; freq. 88.

Respiratietype abdomino-costaal.

Epigastrium en hypochondriën sterk gewelfd. Geen venenectasiën.

Hartdofheid van 3e tot 5e interc. ruimte.

Aan de punt en de arter. pulmonalis meestal een systol. geruisch hoorbaar.

Longen zijn normaal.

Onderrand lever palpabel.

Afmetingen der leverdofheid:

Voorste axill. lijn	18 cM.
Mamill. lijn	20 cM.
Linea alba	21 cM.
Links van de lin. alba	14 cM.

Voorrand van de milt palpabel.

Gr. lengte 27 cM.

Gr. hoogte 16 cM.

Geen ascites.

Alvus steeds kleurloos.

Urine is donkerbruin gekleurd, reageert zuur, bevat geen albumen, maar vertoont zwak de galkleurstoffen reacties.

Dagel. hoeveelheid ± 1700 cM^3 met spec. gew. van 1020.

(Pat. had af en toe aanvallen van intermitteerende koorts. Den 21 Mei 1881 verliet hij het ziekenhuis, terwijl hij elken dag zeer hooge temperaturen had en overleed een week daarna.)

VAN BREE. TABEL V.

Datum.		Temperatuur. 's m.	's av.	Drinken in cM³.	Lichaamsgewicht in KG.	URINE. Hoeveelheid in cM³.	Spec. gewicht.	Nacl. gehalte. proc.	per dag.	Ureum gehalte. proc.	per dag.	Urinezuur gehalte. per dag. naar Salkowski.
25	April.	36⁸	36⁷	1800	56.3	1400	1021	0.95	13.30	2.80	39.20	
26	„	37	36⁸	2300	56.4	2700	1018	1.15	31.05	2.50	67.50	1.59 G
27	„	37²	37	1800	56.1	1560	1021	1.04	16.22	2.81	43.83	1.06 G
28	„	37²	37¹	2475	56.4	2380	1018	1.14	27.12	2.57	61.16	1.14 G
29	„	36⁷	36⁸	2300	55.9	2330	1022	1.16	27.03	2.58	60.11	1.18 G
30	„	37¹	37⁸	2000	56.1	1840	1021	1.10	20.24	2.73	50.23	1.21 G
1	Mei.	37²	37¹	2000	56	2020	1019	1.07	21.61	2.92	58.98	1.41 G
2	„	37²	37	1800	55.8	1850	1021	1.03	19.05	2.94	54.39	1.45 G
3	„	37⁶	37	1800	55,9	1820	1020	1.12	20.38	2.76	50.23	
5	„	37⁴	37¹	1800	56.4	1960	1020	1.07	20.97	2.47	48.39	0.97 G
6	„	37	36⁹	2300	56.5	2110	1018	1.08	22.78	2.43	51.27	1.03 G
								Gem.	21.80 G. Nacl. per dag.	Gem.	53.20 Gram Ureum per dag.	1.22 G ac. urie. per dag gem.

VI. Jos. FEEKMAN, 26 jaar, glasblazer, Delft.

Diagnose. Cirrhose mixte.

Anamnese. Sedert enkele maanden is pat. hoestend, ziet afwisselend geel en heeft een opgezette buik. Hij is vermagerd en verzwakt. Defaecatie en diurese geregeld.

Nooit oedemen, nooit koorts gehad. Epistaxis en haematemesis gehad.

Status praesens van den 5 *Mei* 1881:

Mager individu. Gelaatskleur vaalbleek.

Conjunctiva zeer weinig icterisch.

Geen oedemen.

Pols regelmatig, week, vat goed gevuld. Freq. 80.

Respiratie type: abdomino-costaal.

Epigastrium sterk uitgezet. Huidvenae gedilateerd. Ook het overige abdomen uitgezet.

Longen normaal.

Hartdofheid reikt van 3^{e}—5^{e} rib.

Toonen zuiver.

Leverdofheid door percussie bepaald.

Afmetingen:

Voorste axill. lijn	9 cM.
Mamill. lijn	9 cM.
Linea alba	4 cM.

Zij gaat niet buiten de linea alba.

De Milt is duidelijk palpabel.

Grootste lengte 26 cM.

Ascites is niet duidelijk aan te toonen.

Urine reageert zuur, is geel gekleurd, bevat geen albumen, geen galkleurstoffen.

Faeces zijn gallig gekleurd. (Pat. had af en toe epistaxis. Hij verliet den 25 Mei het Ziekenhuis, werkte den geheelen zomer en werd den 19 Sept. weer opgenomen. Hij had toen ascites. Den 3^{en} October overleed hij aan peritonitis purulenta.)

FEEKMAN. TABEL VI.

Datum.	Temperatuur.		Drinken in cM³.	Lichaamsgewicht in KG.	URINE.						
					Hoeveelheid in cM³.	Spec. gewicht.	Na Cl. gehalte.		Ureum gehalte.		Urinezuur gehalte
							proc.	per dag.	proc.	per dag.	per dag naar Sa kowski
	's m.	's av.									
5 Mei.	36⁶	36⁴	1800	58.6	1610	1025			3.37	54.25	0.85G
6 „	36⁴	36⁸	1400	58.2	1220	1025	1.48	18.05	2.84	34.64	0.56G
7 „	36⁵	36⁸	1400	58.5	1130	1026	1.49	16.83	2.95	33.33	0.84G
8 „	36⁷	36⁶	2000	58.3	1800	1022	1.37	24.66	2.26	30.68	0.66G
9 „	36⁶	36³	1800	59.2	1110	1027	1.52	16.87	2.98	33.08	0.80G
10 „	36⁷	36⁵	1800	59	1040	1029	1.60	16.64	3.33	34.63	0.82G
11 „	36⁶	36⁵	1800	60.2	1000	1029	1.46	14.60	3.28	32.80	0.75G
12 „	37	36⁶	1800	59.9	1250	1025	1.38	17.25	2.72	33.10	0.83G
13 „	36⁸	36⁵	2000	60.6*	1700	1020	1.26	21.42	2.12	36.04	0.81G
							Gem.	18.29 Gram per dag.	Gem.	35.94 Gram Ureum per dag.	0.77G ac. uric. per dag Gem.

* Obstipatie.

Geval VII en VIII. J. REINDERS en G. BELLE.

De ziektegeschiedenissen van deze beide patienten, die als contrôle individuen dienst deden, levert voor ons doel niets bijzonders. Zij werden alleen verpleegd om, als ten naastenbij gezond, tot vergelijking met de voorafgegane zes lijders te dienen.

REINDERS. TABEL VII.

Datum.	Temperatuur.		Drinken in cM³.	Lichaamsgewicht in KG.	URINE.					
					Hoeveelheid in cM³.	Spec. gewicht.	Na Cl. gehalte.		Ureum gehalte.	
	's m.	's av.					proc.	per dag.	proc.	per dag.
22 Jan.	37²	37³	1375	63.3	1450	1028	1.57	22.76	3.25	47.21
23 „	37¹	37	1375	63.6	1300	1026	1.46	19.00	3.3	42.90
24 „	37¹	37²	1375	63.	1200	1027	1.37	16.44	3.15	37.80
25 „	37	37¹	1375	63.8	1080	1027	1.48	15.98	2.75	29.70
26 „	37¹	37²	1375	63.8	1520	1026	1.35	18.52	2.50	38.00
27 „	37	37²	1375	63.8	1480	1023	1.25	18.50	2.40	35.52
28 „	37¹	37¹	1575	63.8	1540	1025	1.32	20.32	2.52	38.80
29 „	37²	37³	1375	63.7	1400	1023	1.38	19.32	2.65	37.10
30 „	37¹	37²	1500	63.4	1450	1025	1.40	20.30	2.79	40.35
31 „	37	37¹	1900	64.1	1150	1023	1.40	16.10	2.52	28.98
1 Febr.	37²	37²	1570	64.	1550	1022	1.45	22.47	2.77	42.93
2 „	37¹	37¹	1370	64.3	1450	1022	1.15	16.67	2.62	38.00
3 „	37²	37³	1370	63.9	1600	1023	1.32	21.12	2.26	36.16
4 „	37¹	37¹	1370	64.4	1120	1023	1.42	15.90	2.80	31.36
5 „	37	37²	1370	65.	1100	1023	1.38	15.18	2.69	29.59
6 „	37²		1240	64.7	1400	1019	1.30	18.20	2.57	35.98
							Gem.	18.55	Gem.	36.90

BELLE. TABEL VIII.

Datum.	Temperatuur.		Drinken in cM³.	Lichaamsgewicht in KG.	U R I N E.					
					Hoeveelheid in cM³.	Spec. gewicht.	Na Cl. gehalte.		Ureum gehalte.	
	's m.	's av.					proc.	per dag.	proc.	per dag.
14 Febr.	37	37⁴	1320	61.3	1270	1020			2.95	37.46
15 „	36⁹	37²	1370	61.7	1440	1020	1.40	20.30	2.50	36.00
16 „	37	37	1370	59.8	1300	1019	1.25	16.25	2.63	34.19
17 „	36⁸	37¹	1370	61.7	1520	1015	1.15	17.48	2.20	33.44
18 „	37	37	1570	61.4	2740	1015	1.09	29.86	1.95	53.43
19 „	37²	37⁴	1770	61.7	1700	1017	1.26	21.43	2.21	37.57
20 „	37¹		1750	62.1	1280	1022	1.32	16.90	2.60	34.43
21 „	37¹	37⁴	1700	61.7	1240	1020	1.26	15.62	2.62	32.49
22 „	37	37²	1770	62.7	1260	1016	1.17	14.74	2.80	35.28
23 „	36⁹	37	1770	62.7	1780	1016	1.03	18.33	2.17	38.62
24 „	37	36⁸	1770	62.5	1830	1016	1.05	19.21	2.11	38.61
25 „	37²	37⁴	1770	62.3	1880	1017	1.11	20.86	2 24	42.11
26 „	36⁹	37¹	1770	62.9	1580	1014	1.08	17.06	2.17	34.28
27 „	36⁸	36⁹	1770	62.5	1680	1018	1.18	19.82	2.23	37.46
28 „	37	37⁵	1800	62.6	1100	1020	1.27	13.97	2·61	28.71
1 Maart	37⁴	37²	1770	62.8	1240	1020	1.32	16.37	2.74	33.97
2 „	36⁹	36⁹	1770	62.7	1720	1016	1.05	18.06	2.59	44.54
3 „	37	37	1770	62.8	1560	1016	1.12	17.47	2.09	32.60
4 „	36⁸	37²	1770	63.2	1240	1017	1.12	13.89	2.64	32.73
5 „	37	37	1770	63.5	1500	1022	1.31	19.65	2.63	39.45
6 „	36⁹	37	1800	63.4	1400	1017	1.32	18.48	2.67	37.38
7 „	37⁴	37²	1800	63.3	970	1022	1.34	13.00	2.88	27.93
8 „	37¹	37	1770	63.7	1400	1022	1.37	19.18	3.12	43.68
9 „	36⁹	37	1770	63.4	1300	1016	1.17	15.21	2.44	31.72
12 „	37	37²	1770	63.5	1660	1018	1.34	22.24	2.82	46.81
13 „	36⁹	37	1750	63.4	1460	1019	1.30	18.98	2.87	41.90
14 „	37	37⁴	1750	63.8	730	1020	1.46	10.65	2.80	20.44
15 „	37⁴	37²	1780	63.6	1700	1017	1.23	20.91	2.53	43.00
16 „	37	36⁸	1770	63.9	1800	1017	1.23	21.94	2.56	46.08
17 „	37²	37	1770	64.	1380	1021	1.32	18.21	2.56	35.32
18 „	36⁹	36⁹	1770	64.	1100	1021	1.33	14.63	2.80	30.80
19 „	36⁸	37²	1770	64.3	1480	1022	1.24	18.35	2.91	43.06
20 „	36⁹	37	1800	64.3	1380	1016	1.23	16.97	2.74	37.80
							Gem.	18.00	Gem.	37.06

Zooals opgemerkt zal zijn, is in tabel V en VI ook de hoeveelheid per dag afgescheiden acidum uricum van de betreffende patienten opgegeven. Ik heb deze getallen daar eene plaats gegeven om te toonen, dat de acidum uricumuitscheiding bij leverlijders niet abnorm hoog is, ten minste volstrekt niet evenredig grooter, dan de afscheiding van het ureum.

Bij VAN BREE is zij 1.22 Gram tegenover de buitengewone hoeveelheid ureum van 53.2 Gram per dag, bij FEEKMAN 770 mG. (dus volgens LEUBE en SALKOWSKI de normaalhoeveelheid) tegenover eene ureumafscheiding van 35.94 G.

RESULTATEN.

Bij het nagaan der voorgeplaatste tabellen blijkt het, dat de hoeveelheid uitgescheiden ureum bij de contrôle individuen bijna gelijk is en ± 37 Gram per dag bedraagt.

Deze hoeveelheid dus bij de bovengenoemde voeding als norm aangenomen voor een gezond individu, heeft alleen Feekman (Geval VI) ± 1 Gram te weinig uitgescheiden. Alle anderen leveren eene min of meer aanmerkelijke te groote hoeveelheid.

Nu is het zeer opvallend, dat alleen in geval VI een lever werd gevonden van weinig meer dan normale grootte, in tegenstelling met al de andere waarnemingen, waar de lever zonder uitzondering in sterke mate gehypertropheerd was.

Bij Meijers (Geval III) is de gemiddelde hoeveelheid ureum in de 24 uren slechts weinig grooter dan normaal (37,32 G). Deze patient is echter reeds in het stadium van polyurie met laag spec. gewicht,

dat ook Verbeek en Roos in het laatst van hun leven toonden.

Bij de gevallen IV, I, II en V, klimt de gewichtshoeveelheid respectief tot 39.28, 43,87, 48,52 en en 53,20 G. getallen, die allen zeer duidelijk de norm overtreffen.

Dat de icterus geen voorname rol hierbij speelt, ziet men het best bij Verbeek (geval II), die volstrekt niet icterisch was.

Men mag dus in het licht van deze waarnemingen veilig aannemen, dat lijders aan hypertrophische levercirrhose, zij het met, zij het zonder begeleidenden icterus en waargenomen op een tijdstip, waarop de algemeene toestand nog betrekkelijk goed is, m. a. w. waarop nog geene andere levensgewichtige organen in belangrijke mate zijn aangedaan, eene abnormaal groote hoeveelheid ureum afscheiden.

Dezelfde uitkomsten verkreeg in 1879 Dr. J. Rutgers. In twee gevallen van hypertrophische cirrhose vond hij eene ureumafscheiding respect. van 42,33 en 41,52 G. per dag, terwijl zijne contrôle individuen 38,62 en 27,22 Gram ureum afzonderden.

Deze trok daaruit de conclusie, dat aan de lever eene ondergeschikte plaats bij de ureumvorming moet toekomen.

Mijns inziens was reeds toen genoemde conclusie geheel willekeurig. De door hem vooropgezette meening, dat een ziek orgaan steeds te weinig zou functionneeren, dat dus in ons geval de lever, was zij

vormingsplaats van het ureum, een deficit zou leveren in plaats van een plus, gaat toch volstrekt niet op.

Ook het punt, waarop Dr. R. het meeste gewicht legt, en dat ik hier wil citeeren, is voor tegenspraak alleszins vatbaar.

Dr. Rutgers zegt: „de waarneming, die ik hier mocht doen (de vermeerderde ureumvorming bij leverhypertrophie) en die ten zeerste pleit tegen de bewering, als zou de lever een hoofdrol spelen bij de ureumvorming, verliest ook niets van hare waarde door de opmerking, dat men hier juist met gehypertrophieerde levers te doen heeft, wat met verhoogde functie zou kunnen samengaan; de pathologische-anatomische beschrijving wederlegt deze bewering geheel en al."

Rutgers vergeet hierbij, dat het stadium, waarin zulke levers tot pathologische-anatomisch onderzoek komen een geheel ander, een veel meer gevorderd is, dan dat, waarin deze organen verkeerden, gedurende den tijd, dat hij zijne proeven instelde.

De ook door hem aangehaalde experimenten van Valmont 1) hebben juist waarde om dit te bewijzen. Deze vindt bij zijne leverlijders in vergevorderd stadium een zeer klein ureumgehalte, dus geheel in tegenspraak met onze waarnemingen. Waar zijne lijders in eenigszins betere conditiën verkeeren (zie b.v. Observation II et VIII) vindt ook hij meer ureum.

1) F. Valmont, Etude sur les causes etc.

Van contrôle proeven is echter bij hem geen sprake.

Verder steunt Dr. Rutgers' redeneering nog op eene geheel valsche premisse, getuige de tegenstelling, die hij maakt tusschen de vermeerderde ureumproductie en de verminderde hoeveelheid leverweefsel. Hij gaat veel te veel van het idee uit, dat het ureum, werd het door de lever gevormd, als een gewoon product van kliersecretie moet worden opgevat.

Dit is echter geheel anders.

Hoe duister ook de wijzen, waarop de chemische processen in het lichaam plaats grijpen, nog mogen zijn, kan men toch over enkele eenigermate oordeelen.

Voor een kliersecreet nu geldt onveranderlijk de regel, dat het protoplasma van de kliercel het hoofdaandeel tot zijne vorming bijdraagt. Hierbij wordt dus gewoonlijk door eene intensieve reactie eene geheel nieuwe stof gevormd. Bij vermindering van de hoeveelheid klierweefsel zal dus ook de hoeveelheid normaal secreet afnemen. Bij andere reacties heeft men echter veel minder aanhoudspunten, vooral bij die, waar, zooals in ons geval, de werking waarschijnlijk in het bloed zelve plaats vindt en waar, uit de eene stof, eene andere van dezelfde chemische natuur, wordt gevormd.

Hierbij is men geheel in het onzekere, waar de reactie in het betrokken orgaan tot stand komt en welke de elementen van het altercerende orgaan zijn, die functioneeren; zelfs kan de werking eene zuiver fermentatieve zijn.

Houdt men dit in het oog, dan zal men moeten toestemmen, dat Dr. R.'s conclusie te veel genomen is onder den invloed van de negatieve resultaten van Gscheidlen's proeven.

Mijns inziens laat zich het gevonden resultaat, de vermeerderde ureumsecretie bij hypertrophische levercirrhose zeer goed met von Schröder's experimenten overeenbrengen, ja vormt het klinisch bewijs voor de physiologische proef.

De zaak zou dan op de volgende wijze moeten worden opgevat:

Bij de hypertrophische cirrhose is er een stadium waarop aan de bindweefselvorming, vooral aan de bindweefselcontractie nog niet het latere integreerende deel van het proces toekomt. In dit stadium bezit de lever eene meer dan normale functie, zij het door vermeerdering van normale leverelementen, zij het, door het, onder den invloed van den ontstekingstoestand, in de lever vertoeven van elementen, die men als dragers kan opvatten van gemakkelijk aan chemische werkingen deelnemende stoffen, b.v. leucocythen, plasma. In het laatste geval zou de rol van de lever uitsluitend fermentleverend zijn. De diurese is in dit stadium weinig verhoogd, het specifiek gewicht der urine iets boven de norm. De ureum secretie is in dezen tijd belangrijk toegenomen. Bij het vorderen van het proces neemt de vorming van harde bindweefselmassa's toe en verdwijnt het leverweefsel gaandeweg. Nu wordt de diurese aanmerkelijk

hooger, het specifiek gewicht wordt geringer en de ureumsecretie neemt weder af, om echter eerst tegen het einde van het lijden abnorm laag te worden.

STELLINGEN.

STELLINGEN.

I.

De lever is de hoofdplaats voor de ureumvorming.

II.

De LIEBIG-PFLÜGER'SCHE titratiemethode is practisch en vertrouwbaar.

III.

Er bestaat geene vertrouwbare methode voor de quantatieve bepaling van acidum uricum in de urine.

IV.

In het hooggebergte (Davos) is alleen herstelling te verwachten:

1°. voor lijders aan bewegingsbeperking der respiratieorganen als gevolg van adhaesieve pleuritis.

2°. voor lijders aan tuberculose in het allereerste stadium.

Voor lijders aan meer gevorderde tuberculose is het verblijf te Davos gecontraïndiceerd.

V.

De toepassing van de Oertel'sche terreinkuur bij essentiëele hartgebreken levert groot gevaar voor den lijder op.

VI.

De meening van Cohnheim, dat de regulatoire warmtetoename bij lagere temperatuur zou ontstaan door eenen reflectorischen, van de huidzenuwen uitgaanden, vermeerderden spanningstoestand in de spieren, is ongemotiveerd en onjuist.

VII.

Bij flikkerscotoom onderzoeke men steeds de neusholte.

VIII.

De levertraan dankt hare werking niet aan haar jodiumgehalte.

IX.

Ribresectie is bij empyeemoperatie eene noodelooze complicatie. Men resecteere slechts dan de ribben, indien eene goede afvloeiing van den etter, of de sluiting der holte niet anders te verkrijgen is.

X.

Gewrichtsresectien bij kinderen zijn slechts dan geoorloofd, wanneer er indicatio vitalis bestaat.

XI.

Het aannemen van den naam „cryptogene pyaemie" is onpractisch.

XII.

De versie dient steeds door de extractie te worden gevolgd.

XIII.

De bacteriologie verdient een afzonderlijk vak van onderwijs te worden aan elke Nederlandsche universiteit.